Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. E. Bauereisen

SYMPATHISCH-ADRENERGE WIDERSTANDSREGULATION UND VASKULÄRES EINSTELLVERHALTEN IN DER MIKROZIRKULATION DER SPONTAN HYPERTONEN RATTE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Maximilian Eder

aus Straubing

Würzburg, den 21. Mai 1980

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr.med. E. Bauereisen

SYMPATHISCH-ADRENERGE WIDERSTANDSREGULATION UND VASKULÄRES EINSTELLVERHALTEN IN DER MIKROZIRKULATION DER SPONTAN HYPERTONEN RATTE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Maximilian Eder
aus Straubing

Würzburg, den 21. Mai 1980

Referent:	Professor Dr.med. H. Henrich
Korreferent:	Professor Dr.med. E. Bauereisen
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juni 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

EINLEITUNG 1

METHODIK 3

1. Versuchstier, Narkose und Präparation 3
2. Multifaserableitungen vom Plexus mesentericus superior 5
3. Efferente Reizung des Plexus mesentericus superior 6
4. Messung der Gefäßdurchmesser mit dem Video-Angiometer 7
5. Messung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit bzw. der Stromstärke in Arteriolen und Kapillaren 9
6. Rechnerische und statistische Auswertung der Ergebnisse 11

ERGEBNISSE 13

1. Ableitungen der sympathischen Aktivität vom Plexus mesentericus superior 13
   a) Ruheaktivität bei WKY und SHR 13
   b) Ruheaktivität bei jungen prähypertensiven SHR und WKY 15
2. Morphologische Besonderheiten und Hämodynamik unter Kontrollbedingungen bei WKY und SHR 17
   a) Gefäßdimensionen nach Denervierung und pharmakologischer Dilatation bei WKY und SHR 17
   b) Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit, Stromstärke und Wandschergrad in der mesenterialen Strombahn 21
3. Gefäßverhalten unter efferenter elektrischer Stimulation des Plexus mesentericus superior 26
   a) Arterioläre Reagibilität: Gefäßdurchmesser 26
   b) Arterioläre Reagibilität: Frequenzabhängigkeit der Durchströmung 30
   c) Das vaskuläre Einstellverhalten bei WKY und SHR 33

DISKUSSION 37

ZUSAMMENFASSUNG 59

LITERATURVERZEICHNIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0130

E I N L E I T U N G

Die pathogenetischen Aspekte der essentiellen Hypertonie sprechen mehr und mehr für die "Mosaiktheorie" von PAGE (1960). Demnach wären sowohl peristatische Faktoren als auch endogen vererbliche Bedingungen, mithin ein polygenetisches Geschehen (JONES 1973), an der Entwicklung und/oder der Unterhaltung der essentiellen Hypertonie in durchaus unterschiedlichem Ausmaß beteiligt. Das sympathisch-adrenerge System tritt innerhalb der Hypertonieforschung immer mehr in den Blickpunkt des Interesses (KRIEGER 1964, OKAMOTO et al. 1967, LOUIS et al. 1970, IRIUCHIJMA 1973b, 1975, GROBECKER 1976, JUDY et al. 1976, HENRICH et al. 1978a).
In der Literatur werden vornehmlich Daten angegeben, die lediglich indirekt auf den tatsächlich bestehenden sympathischen Ruhetonus rückschließen lassen. GROBECKER (1977) versuchte über die Messung des Plasma-Katecholaminspiegels eine Aussage über den sympathisch-adrenergen Tonus zu machen. Jüngste Untersuchungen hinsichtlich derselben Fragestellung beschäftigten sich mit dem Katecholaminumsatz, also der Plasma-Katecholaminkonzentration bei Messung der neuronalen Wiederaufnahme, sowie der vasokonstriktorischen Reagibilität von Katecholaminen (LOUIS et al. 1970, SCHÖMIG et al. 1978). IRIUCHIJMA (1973) erfaßte die "äquivalenten" Reizfrequenzen nach Durchtrennung des peripheren vegetativen Nerven als indirektes quantitatives Maß des sympathischen Ruhetonus. Die Mehrzahl der Untersucher fand eindeutige Hinweise auf eine gesteigerte sympathisch-adrenerge Aktivität bei essentiell hypertonen Tieren (OKAMOTO et al. 1967, JUDY et al. 1976, GROBECKER 1977). LAIS et al. (1974) konnten dagegen keine nennenswerten Unterschiede bezüglich der Aktivität des sympathischen Systems zwischen essentiell hypertonen Ratten und normotonen Vergleichstieren finden.

Bestimmungen des Herz-Minuten-Volumens ergaben keine Unterschiede zwischen stabil hypertonen Ratten und normotonen Vergleichstieren (IRIUCHIJMA 1973b, TOBIA et al. 1974, PREWITT und DOWELL 1979). Während PFEFFER et al. (1974) ein erhöhtes Herz-Minuten-Volumen bei jungen prähypertensiven SHR feststellen konnten,

fanden TOBIA et al. (1974) keine Unterschiede in der Verteilung des Herz-Minutenvolumens.
Strukturelle und funktionelle Besonderheiten des hypertonen Gefäßsystems im Vergleich zum normotonen werden durch Untersuchungsergebnisse der letzten Jahre in ihrer Bedeutung immer mehr unterstrichen. Eine Rarefikation des Kapillarbettes (HENRICH et al. 1978b) als auch eine absolute Abnahme der präkapillären Gefäße (HUTCHINS und DARNELL 1974, HENRICH et al. 1978b) sprechen für eine strukturell bedingte Zunahme des Parallelwiderstandes im essentiell hypertonen Organismus (HENRICH et al. 1977). Jüngste Befunde deuten sogar auf eine funktionelle Rarefikation der Widerstandsgefäße durch überstarke konstriktorische Lumeneinengung (HUTCHINS 1979) bis zum völligen arteriellen Verschluß hin (BOHLEN 1979). Eine Verengung des Gefäßlumens durch Wandhypertrophie wird von FOLKOW et al. (1976a,b u.a.) als entscheidender Faktor angenommen. Andere Untersucher konnten dies nicht bestätigen oder fanden sogar weitere Innendurchmesser (HENRICH et al. 1977, BOHLEN und LOBACH 1978). HENRICH et al. konnten allerdings trotz erweiterter Gefäßlumina eine gewisse Mediaverbreiterung nicht ausschließen. Die vergrößerten Innendurchmesser dürften auch mit einem gesteigerten intravaskulären Druck in Beziehung stehen (BOHLEN et al. 1977, HERTEL et al. 1978). Alle diese Befunde weisen auf deutliche strukturelle und funktionelle Unterschiede im peripheren Widerstandsgebiet zwischen dem essentiell hypertonen und normotonen Gefäßsystem hin.
Die vorliegende Arbeit sollte das Reaktionsverhalten der Widerstandsgefäßbahn unter efferenter sympathisch-adrenerger Stimulation im hypertonen Gefäßsystem im Vergleich zum normotonen quantitativ erfassen unter Einbeziehung der strukturellen Besonderheiten. Insbesondere war von Interesse, inwieweit ein graduell reduziertes Gefäßeinstellverhalten für die funktionelle Rarefikation beim spontan hypertonen Tier verantwortlich ist.

M E T H O D I K

1. Versuchstier, Narkose und Präparation

Als Versuchstiere wurden spontan hypertone Ratten (SHR) mit einem Alter zwischen 16 und 20 Wochen verwendet, weil sich der essentielle Hochdruck in diesem Alter als stabilisiert erwiesen hat (OKAMOTO und AOKI 1963). Als Vergleichsgruppe wurden normotone Wistar-Kyoto-Ratten (WKY) desselben Alters verwendet, entsprechend den Richtlinien des ILAR (1976). Die als prähypertensive Tiere bezeichneten SH-Ratten hatten ein Alter von 7 - 9 Wochen, desgleichen die entsprechende WKY - Kontrollgruppe. Männliche und weibliche Tiere waren in sämtlichen Gruppen gleich anteilig vertreten.

Die Tiere wurden bei freiem Zugang zu Wasser 24 Stunden vor Versuchsbeginn nüchtern gehalten. Die Anästhesie wurde mit Chloralose-Urethan in einer Dosierung von 0.1 g bzw. 0.5 g/kg Körpergewicht i.m. durchgeführt. Eine Nachinjektion war bei einer Versuchsdauer von 3 - 4 Stunden nur selten notwendig.

Nach einem medianen Hautschnitt mittels Thermokauter von submandibular bis in Höhe der oberen Thoraxapertur wurde die Trachea dargestellt und kanüliert. Diese Kanüle ermöglichte eine Trachealtoilette und gegebenenfalls maschinelle Beatmung. Zur direkten Messung des Systemblutdruckes wurde die Arteria carotis communis dextra dargestellt, nach kranial abgebunden und mit einer heparinisierten und mit 0.9 %iger NaCl-Lösung gefüllten Kunststoffkanüle kanüliert. Die Druckmessung erfolgte über einen Polyäthylenschlauch mit einem Druckwandler (Statham R-23 dB) und einem Elektromanometer (HELLIGE). Zur kontinuierlichen Registrierung konnte das Meßsystem an einen Thermoschreiber (HELLIGE) angeschlossen werden. Der Systemdruck wurde jeweils vor Eröffnung der Bauchhöhle gemessen.

Zur Darstellung des Plexus mesentericus superior wurde mit einem etwa 2 cm langen Schnitt rechts paramedian und infrakostal das Abdomen eröffnet. Das hier liegende Dünndarmkonvolut wurde mit einem wattierten Holzstäbchen vorsichtig nach links

und kaudal abgedrängt zur Darstellung der Arteria mesenterica superior und des gleichnamigen vegetativen Nervenplexus. Dieser wurde vorsichtig von der Arterie und dem umgebenden Fettgewebe auf einer Länge von 2 - 3 mm abpräpariert. Bei den Reizversuchen wurde der Nervenstrang nach zentral abgebunden und zur Vermeidung von reflektorischen und zentral efferenten Störungen durch Auflegen von Phenolkristallen zusätzlich unterbrochen. Die sodann an den Nerven angebrachte Reizelektrode wurde möglichst zerrungsfrei am medialen Schnittrand der Bauchdecke fixiert. Bei den Ableitversuchen aus dem Plexus mesentericus wurde nach Präparation der Nerven und Fixierung der Ableitelektrode der Nerv nach peripher zur Unterbrechung von störenden Afferenzen durchtrennt. Sowohl bei den Ableit- als auch den Reizversuchen wurde die Elektrodenspitze und der Nerv zur Isolation gut in Silikonpaste (Baysilon-Paste, BAYER) eingepackt.

Ein weiterer etwa 1.5 cm langer, das Abdomen eröffnender Paramedianschnitt links diente zur Darstellung des Mesenterialpräparates. Nach Seitenlagerung des Tieres auf dem Präparattisch wurde das Caecum aufgesucht und der Dünndarm samt Mesenterium auf einen lichtdurchlässigen Glasblock gezogen. Dabei erwiesen sich die unteren, also die unmittelbar proximal des Caecums liegenden Dünndarmsegmente regelmäßig und gut vaskularisiert. Zug und Spannung der Mesenterialplatte mußten unbedingt vermieden werden, nicht zuletzt wegen eines reflektorischen Blutdruckabfalles von 20 - 30 mmHg ("Fainting"). Als Kriterium für eine spannungsfreie Lagerung wurde der wellige Verlauf der elastischen Faserstrukturen angesehen (HENRICH et al. 1978). Das Präparat wurde dann mit vorgewärmter Tyrodelösung überströmt, bei Beginn der Reizversuche und der intravasalen Messungen mit Klarsichtfolie abgedeckt und somit gegen Austrocknung geschützt.

2. Multifaserableitungen vom Plexus mesentericus superior

Der Plexus wurde nach der oben beschriebenen Weise präpariert, die Ableitelektrode angeschlossen und der Nerv nach peripher durchschnitten. Das Tier wurde dann mitsamt den Ableitelektroden in einen Faraday-Käfig gebracht. Abbildung 1 zeigt im Blockschema die technische Anordnung der Ableitvorrichtung.

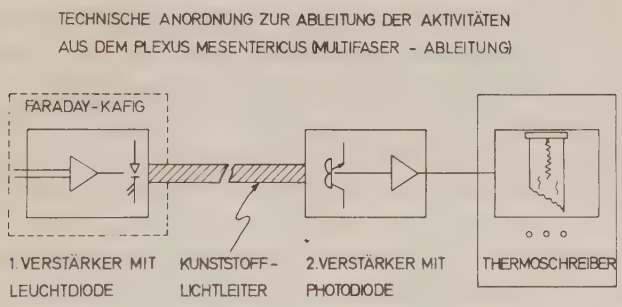


Abb. 1: Kontaktlose Impulsübermittlung durch Kunststofflichtleiter. Ausführliche Beschreibung siehe Text.

Der mit einer Leuchtdiode bestückte erste Verstärker befand sich gemeinsam mit dem Tier im Faraday-Käfig. Die Ableitelektrode wurde an diesen Verstärker angeschlossen, welcher die Nervenimpulse des Plexus in Lichtimpulse umwandelte, die ihrerseits auf dem Weg des Kunststofflichtleiters aus dem Faraday-Käfig an den zweiten Verstärker übermittelt wurden. Dieser war mit einer Photodiode ausgestattet und somit geeignet, die aus dem Lichtleiter ankommenden Lichtimpulse aufzunehmen. Die über den Lichtleiter fortgeleiteten Impulse aus dem Faraday-Käfig boten den großen Vorteil der geringen Störanfälligkeit. Dies bedeutete, daß elektrische Störfelder, welche auf dem Impulsweg von außerhalb des Faraday-Käfigs hätten wirksam werden

können, die Ableitergebnisse nicht beeinflussen konnten. Frequenz und Intensität der Lichtimpulse entsprachen der Frequenz und der Amplitude der ankommenden Nervenimpulse. Die Lichtimpulse wurden im zweiten Verstärker durch die Photodiode aufgenommen und durch diese in entsprechende Stromimpulse umgewandelt. Der zweite Verstärker lieferte also ein normgerechtes Signal für den angeschlossenen Thermoschreiber (HELLIGE). Die Ableitungen wurden auf dem Thermoschreiber in den Geschwindigkeiten 5 mm/s bzw. 100 mm/s aufgezeichnet. Die Atemperioden des Tieres waren jeweils als Frequenz- und Amplitudenerhöhung erkennbar. Bei der Auswertung wurden auf dem Band mit einem Papiervorschub von 100 mm/s jeweils 30 cm, entsprechend 3 s Aufzeichnungszeit, die Impulszahl ausgezählt und auf Impulse/s zurückgerechnet. Zur Eliminierung und Bestimmung der Störaktivitäten wurden Ableitungen bis 180 Minuten (min) nach dem Tod des Tieres vorgenommen. Die sich ergebenden Störaktivitäten waren sehr gering und konnten deshalb vernachlässigt werden. Der thermosensible Direktschreiber hatte bis 80 Hz eine befriedigende Frequenzauflösung, oberhalb 80 Hz kam es zu Amplitudenverzerrungen, was bei der tatsächlich niedrigeren Impulsfolge der Ableitungen ohne Bedeutung war.

3. Efferente Reizung des Plexus mesentericus superior

Der Nerv wurde - wie oben ausgeführt - präpariert und möglichst schonend und zerrungsfrei nach zentral durch Phenolkristalle unterbrochen. Die isolierende Silikonpaste sollte eine Shuntbildung durch das umgebende Gewebe verhindern und durch Feuchthalten des Nerven einen konstanten Nerv-Elektrodenwiderstand gewährleisten.
Die efferente elektrische Reizung wurde mit Rechteckimpulsen von 1 ms Dauer vorgenommen. Stimuliert wurde mit den Reizfrequenzen 1,4 und 16 Hz, bei einer Reizspannung von 10 V. Die eingestellte Reizspannung konnte über einen geeichten Oszillographen kontrolliert und eventuell korrigiert werden. Der Nerv wurde mit den oben genannten Reizparametern jeweils

6 min stimuliert und zwischen den einzelnen Versuchen eine Kontroll- und Erholungsphase von 8 - 10 min eingehalten. Die Reizerfolge am mesenterio-intestinalen Gefäßsystem wurden mit den noch zu beschreibenden Methoden registriert.

4. Messung der Gefäßdurchmesser mit dem Video-Angiometer

Zur dynamischen Registrierung der Gefäßdimensionen wurde das Video-Angiometer nach ASSMANN und HENRICH (1977) verwendet.

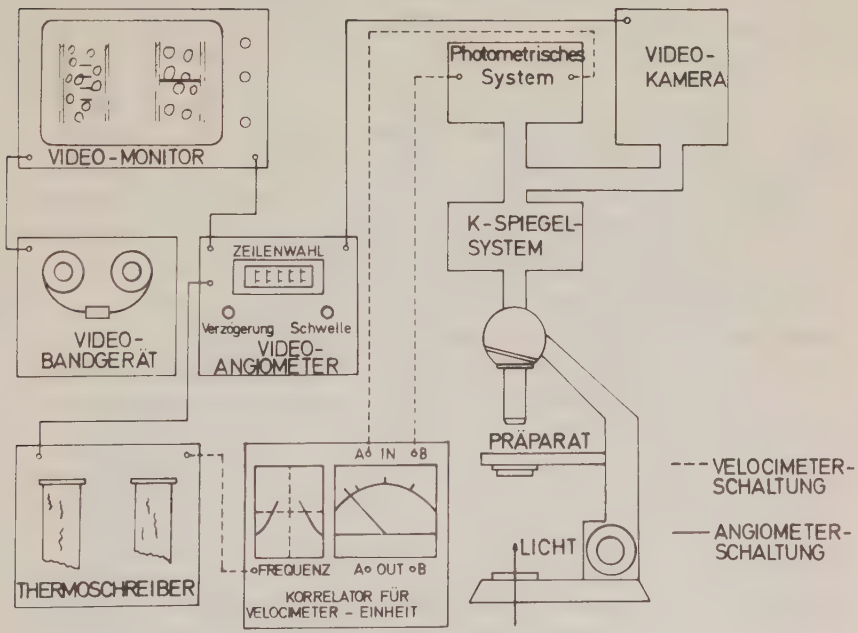


Abb. 2: Blockschema der Versuchsanordnung zur photometrischen Bestimmung von Gefäßdurchmesser mit Hilfe des Video-Angiometers, sowie von Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit mittels "Photodetektor-T-System". Beide Meßsysteme in Parallelschaltung, in Serie die Registriereinheit (Thermoschreiber bzw. Monitor und Video-Bandsystem). Detailbeschreibung des Velocimeters mit Korrelator sowie des Video-Angiometers siehe Text.

Abbildung 2 zeigt die Anordnung der Meßeinrichtung im Blockschema. Das von der Video-Kamera (Quelle Universum CTV 2170 SW) gelieferte Bild wurde zeitsynchron mit den Reizversuchen auf einem Video-Bandgerät (HITACHI, SV-610D) aufgenommen und die Zeitgrenzen des Reizversuches durch entsprechende akustische (Mikrophon) und mechanische (Schreibermarkierung) Signale markiert. Dasselbe Kamerabild konnte außerdem während des ganzen Versuchs auf einem in Serie geschalteten Monitor verfolgt werden. Zur Auswertung des Experiments wurde das gespeicherte Bild vom Videoband wiedergegeben und auf die Video-Angiometer-Vorrichtung übertragen. Die Arbeitsweise des Video-Angiometers sei wie folgt beschrieben:

> Die Helligkeitsunterschiede auf dem intravital-mikroskopischen Bild werden von der Kamera, bzw. bei der Auswertung vom Videoband-Gerät, in Form von unterschiedlichen Spannungspegeln als Videosignale ausgegeben. Die Hell - Dunkelunterschiede äußern sich als Spannungsdifferenzen im Kameraausgangssignal. Die Schwelle des Angiometers kann so verschoben werden, daß der durch Helligkeitsänderung bedingte Spannungssprung am Beginn und am Ende des Innendurchmessers des Gefäßes erkannt wird. Das Zeitintervall zwischen den beiden Spannungssprüngen wird gemessen und als Zeit - Spannungssignal gewandelt, was nichts anderes bedeutet, als daß der Spannungssprung am Beginn des Innendurchmessers die Zeitmessung auslöst und derjenige am Ende dieselbe wieder stoppt. Die gemessene Zeit wird auf den angeschlossenen Schreiber transferiert. Durch Veränderung der on-off-Schwelle der durch Spannungsänderung induzierten Zeitintervallmessung können der Innen- oder Außendurchmesser der Gefäße kontinuierlich bestimmt werden. Die vermessene Strecke kann auf dem Monitor als eingeblendete weiße Linie beobachtet werden und wird als Ausschlag vergleichbarer Länge auf den Thermoschreiber registriert. Mittels einer Zeilenwahleinrichtung kann die gewünschte Monitorzeile eingestellt und die Gefäße können so an verschiedenen Orten ihres Verlaufes am Monitorbild ausgemessen werden.

Bei der Auswertung der Ergebnisse mußte noch der videooptische Vergrößerungsfaktor von x 860 bei Verwendung eines Objektivs mit großem Arbeitsabstand (x 25, LD 25/0.22, LEITZ, Wetzlar) berücksichtigt werden.

5. Messung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit bzw. der Stromstärke in Arteriolen und Kapillaren

Die Messung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit erfolgte photometrisch. Bei den vorliegenden Untersuchungen fand eine Vierschlitzmodifikation für Gefäße mit hoher Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit, das "Velocimeter" nach HOLCOMB und HENRICH, basierend auf dem Prinzip der Zweischlitzmethode (WAYLAND und JOHNSON 1967), Anwendung. Die Beleuchtung des Präparates erfolgte mit einer 6 V Gleichstromlampe mit 15 Watt Leistung. Eine gleichstrombetriebene Lichtquelle war notwendig, weil Helligkeitsschwankungen bei 50 Hz - Netzbetrieb die Messungen gestört hätten.

Ein zwischengeschaltetes K-Spiegelsystem, welches in seiner vertikalen Achse frei drehbar war, ermöglichte eine Drehung des Bildes um 360 Grad. Nächst diesem optischen Rotationssystem befand sich im Mikroskoptubus ein zweites Okular, welches als Sammellinse wirkte und in dessen Brennpunkt ein Strahlenteiler in Form eines partiell durchlässigen Spiegels angebracht war. Dieser Strahlenteiler ließ ungefähr 80 % des einfallenden Lichts nach vertikal, also in Richtung des photometrischen Systems, passieren und lenkte 20 % um 90 Grad in horizontaler Richtung ab. Der horizontal verlaufende Lichtstrahl wurde durch einen weiteren Spiegel in Richtung der Video-Kamera abgelenkt, so daß er schließlich dem ursprünglichen Verlauf in paralleler Richtung folgt. Vor Eintritt der Lichtstrahlen in die an einem Stativ fixierte Video-Kamera war eine Parallelisierung durch ein Teleskoplinsensystem notwendig. Das photometrische System arbeitete auf folgende Weise:

> Das Licht fällt durch vier Schlitze auf die dahinter befindlichen 4 Photodioden. Helligkeitsänderungen, also in diesem Fall durch vorbeiströmende Erythrozyten ausgelöst, bewirken auf den Photodioden einen elektrischen Impuls, der zum Korrelator weitergeleitet wird. Diese photoinduzierten Stromimpulse treten mit einer geschwindigkeitsabhängigen Zeitverzögerung auf, die um so größer ist, je kleiner die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und um so größer der Abstand der Photodioden voneinander ist. Diese Zeitverzögerung bildet die eigent-

liche Meßgröße. Die vier Photodioden bilden je zwei Diodenpaare, von denen das jeweils messende Paar die Impulse zum Signal-Korrelator (TRACKING KORRELATOR, Fa. IPM, San Diego, USA) weiterleitet.
Der Korrelator bewirkt zunächst eine Impulsverstärkung. Korreliert werden nicht Einzelimpulse, sondern Impulsmuster, die durch die unterschiedliche zeitliche Passage verschiedener Erythrozyten an den Photodioden ausgelöst werden. An einem der beiden Kanäle ist ein Verschieberegister vorgeschaltet, welches das Signalmuster der ersten Diode so verzögert, daß es zeitgleich mit dem zweiten Signal am Korrelator eintrifft. Die Taktfrequenz dieses Verschieberegisters ist je nach der erforderlichen Verzögerungszeit stufenlos variierbar.
Für die Geschwindigkeitsmessungen muß außerdem die Strömungsrichtung der Erythrozyten in bezug auf das Diodenpaar beachtet werden. Der jeweilige Korrelationsgrad wird auf einem kleinen Oszillographen als Verteilungskurve dargestellt, die bei optimaler Einstellung eine Normalverteilungskurve ergibt. Die eingestellte Taktfrequenz ist auf einer neben dem Oszillographen angebrachten Skala mit Zeigerausschlag ablesbar, dessen Stellung durch einen Thermoschreiber kontinuierlich mitregistriert wird. Der Korrelator besitzt außerdem eine Automatik, die innerhalb gewisser Grenzen bei Vorgabe eines bestimmten Erwartungswertes die Taktfrequenz eigenständig reguliert, so daß sich immer eine optimale Korrelation ergibt und Flußänderungen, wie sie insbesondere bei den Reizversuchen auftreten, gut erfaßt werden können. Abbildung 3 zeigt die durch efferente elektrische Reizung verstärkte Periodik einer präkapillären Arteriole.

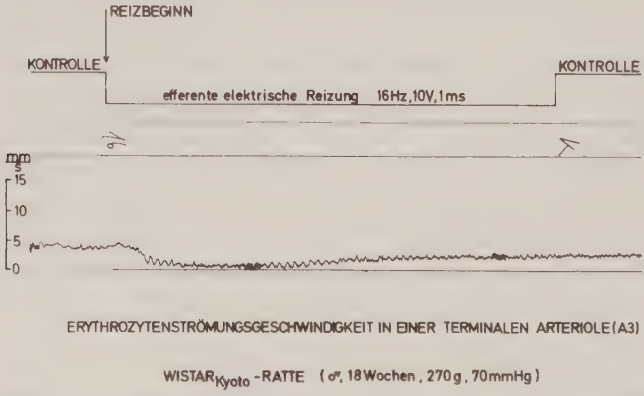


Abb. 3: Originalregistrierung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in einer Arteriole unter der Einwirkung efferent elektrischer Nervenstimulation. Während der Reizdauer von 6 min verstärken sich die rhythmischen Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit, und außerdem tritt ein deutliches Einstellverhalten auf.

Die der Taktfrequenz direkt proportionale Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit berechnet sich nach folgender Formel:

$$v = \frac{f \cdot l}{400}$$

v: Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit (mm/s)
f: eingestellte Taktfrequenz (Skalenteile)
l: Schlitz- bzw. Diodenabstand unter Berücksichtigung des Vergrößerungsmaßstabes (6,0 µm)

Bei Gefäßen mit einem Innendurchmesser von 10 µm und größer wird das Ergebnis mit einem Korrekturfaktor von $(1.6)^{-1}$ nach BAKER und WAYLAND (1974) multipliziert, weil in größeren Gefäßen das paraboloide Geschwindigkeitsprofil eine entsprechende Korrektur erforderlich macht.

6. Rechnerische und statistische Auswertung der Ergebnisse

Zur Quantifizierung der vaskulären Einstellreaktion wurde ein Quotient als prozentuale Verminderung der initialen Maximalkontraktion unter Berücksichtigung des Kontrolldurchmessers herangezogen:

$$EQ = \frac{d_2 - d_3}{d_2 - d_1} \cdot 100\ (\%)$$

Es bezeichnet dabei d_1 den Gefäßdurchmesser unter Kontrollbedingungen, d_2 den Durchmesser bei maximaler Kontraktion und d_3 den Einstellungsdurchmesser. d_3 wurde bei einer efferenten elektrischen Stimulation von insgesamt 6 min über die fünfte und sechste Minute als Mittelwert genommen. Die Auswertung der Einzelergebnisse erfolgte dabei im Abstand von je fünf Sekunden. Extremwerte der Einstellreaktion sind unter folgenden Bedingungen zu beobachten: EQ wird 0, wenn über die gesamte Reizdauer die sich eingestellte Maximalkontraktion beibehalten wird, d.h. keine Einstellreaktion des Gefäßes vorliegt; EQ wird 100 %, wenn die initial sich einstellende Gefäßkontraktion während der Reizdauer sich auf den Kontrolldurchmesser zurückbewegt, wenn also d_1 gleich d_3 wird. Die

eben für den Gefäßdurchmesser dargestellten Bedingungen der vaskulären Einstellreaktion gelten entsprechend für die Einstellreaktionen der Gefäßstromstärken.
Die Stromstärke wurde berechnet aus der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit (Formel und Benennungen siehe unter 5.) und des Gefäßinnendurchmessers (bestimmt mit dem Video-Angiometer) nach folgender Gleichung:

$$\dot{V} = v \cdot \overline{\Pi} \cdot r^2$$

$\dot{V}$: Stromstärke in nl/s
v: Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in mm/s
r^2: Quadrat des Gefäßradius in mm^2

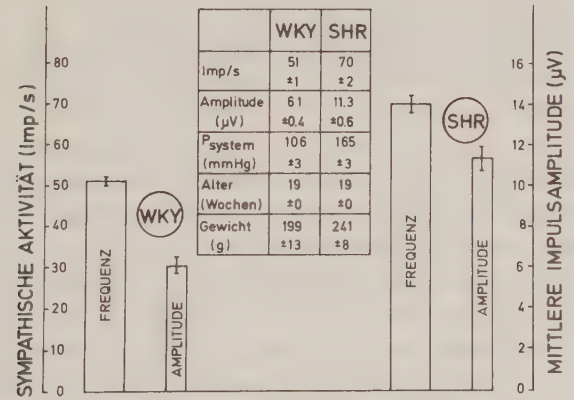
Der Korrekturfaktor $(1.6)^{-1}$ nach BAKER und WAYLAND (1974) mußte in die Gleichung einbezogen werden, sofern dieser nicht bei der Berechnung der Strömungsgeschwindigkeit mitberücksichtigt worden war.
Die Ergebnisse wurden mit Standardmethoden der Statistik bearbeitet. Im Text wurden dabei jeweils die Mittelwerte mit $\bar{x}$ und die mittleren Abweichungen des Mittelwertes mit $s_{\bar{x}}$ angegeben.
Die Unterschiedssignifikanzen wurden nach der Studentverteilung (t-Test) für unverbundene Zufallsstichproben mit einem Wahrscheinlichkeitsniveau von mindestens $P < 0,05$ geprüft.

E R G E B N I S S E

1. Ableitungen der sympathischen Aktivität vom Plexus mesentericus superior

a) Ruheaktivität bei WKY und SHR

Anhand dieser Versuchsserie sollte die Frage geprüft werden, inwieweit Unterschiede der efferenten sympathischen Aktivitäten bei Ratten mit stabiler Hypertonie und gleichaltrigen normotonen Wistar-Ratten existieren. Die in beiden Gruppen 19.0 ± 0 Wochen alten Versuchstiere wiesen einen mittleren initialen Systemblutdruck von 106 ± 3 mmHg bei den normotonen und 165 ± 3 mmHg bei den hypertonen Tieren auf und unterschieden sich damit signifikant ($p < 0.0005$). Die Druckbestimmung wurde jeweils vor Eröffnung des Abdomens vorgenommen. Die durch die Ableitvorrichtung (Abb. 1) übermittelten Nervenaktivitäten wurden nach Frequenz und Amplitude ausgewertet.



	WKY	SHR
Imp/s	51 ±1	70 ±2
Amplitude (µV)	6.1 ±0.4	11.3 ±0.6
P_{system} (mmHg)	106 ±3	165 ±3
Alter (Wochen)	19 ±0	19 ±0
Gewicht (g)	199 ±13	241 ±8

Abb. 4: Multifaserableitungen der sympathischen Aktivität aus dem Plexus mesentericus sup. Die Aktivität wurde nach Frequenz und Amplitude analysiert, wobei bei SHR gegenüber WKY beide Größen hoch signifikant gesteigert sind.

Die Abbildung 4 zeigt die Ergebnisse der Ableitversuche im Säulendiagramm. Daraus wird deutlich, daß sowohl hinsichtlich der Frequenz als auch der mittleren Impulsamplitude deutliche Unterschiede zwischen SHR und WKY bestehen. Dabei wiesen die SHR mit 70.0 ± 2.0 Imp/s und 12.5 ± 0.7 µV Amplitude gegenüber den Wistar-Ratten mit 51.0 ± 1.0 Imp/s und 6.8 ± 0.4 µV jeweils signifikant erhöhte Werte auf (p jeweils < 0.0005). Man kann diese Amplitudenerhöhung bei den SHR als Folge der Frequenzerhöhung sehen, in dem Sinne, daß sich bei den vorliegenden Multifaserableitungen die Amplitude teilweise als Summation der Amplitude der Einzelimpulse ergibt. Das heißt also, daß sich bei Vermehrung der pro Zeiteinheit fortgeleiteten Einzelimpulse eine Amplitudenerhöhung in der Multifaserableitung als Summationseffekt ergeben würde. Deshalb erscheint die Berücksichtigung der Amplitude gerechtfertigt, obgleich allein die Frequenzerhöhung im Durchschnitt um 37 % ein Nachweis erhöhter sympathischer Aktivität beim hypertonen Tier sein dürfte.

Aus den Originalregistrierungen wird der deutliche Unterschied in Frequenz und Impulsamplitude zwischen WKY und SHR (Abb. 5) am Beispiel augenfällig. Die gesteigerte Impulsfrequenz der SHR im Vergleich zu den Kontrolltieren wird auf den Registrierstreifen mit höherem Schub (100 mm/s) deutlich, während sich die Amplitudenunterschiede auf dem Streifen mit langsamerem Papiervorschub (5 mm/s) besser erkennen lassen; sie wurden deshalb auch bei der Auswertung entsprechend herangezogen. Die auf den Originalregistrierungen (Abb. 5) sichtbaren periodisch auftretenden Frequenzverdichtungen und die gleichzeitigen Amplitudenerhöhungen sind den Atemperioden des Tieres zugeordnet. Bei beginnender Atemdepression, unter Asphyxie oder präfinal traten diese Perioden erheblich verstärkt auf, so daß sich hierdurch eine Verfälschung der Ergebnisse ergeben hätte; es mußte demzufolge auf regelmäßige Atmung und offene Atemwege durch entsprechende Trachealtoilette geachtet werden. Es konnte außerdem eine gewisse zeitliche Beziehung zu Schwankungen des arteriellen Mitteldrucks in der Arteria carotis festge-

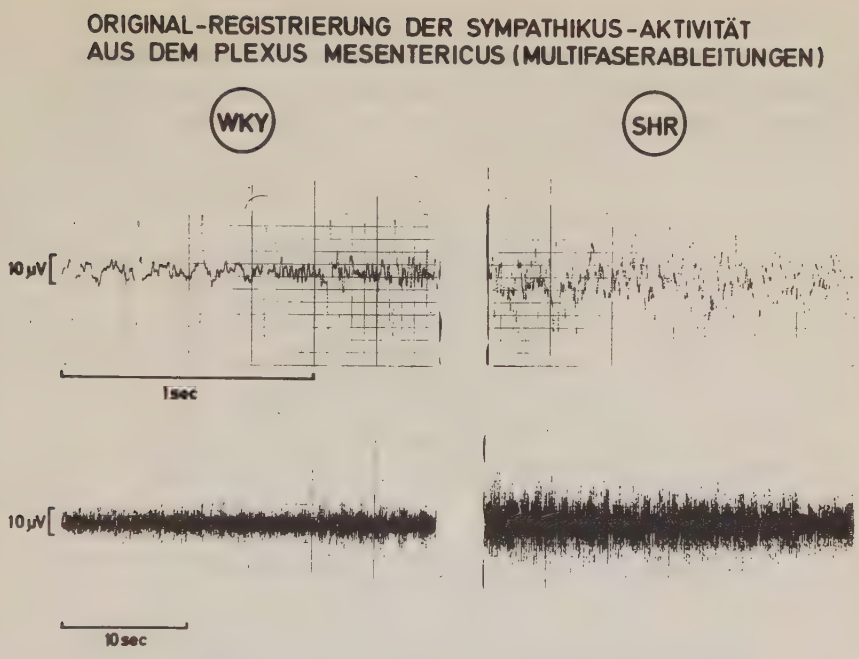


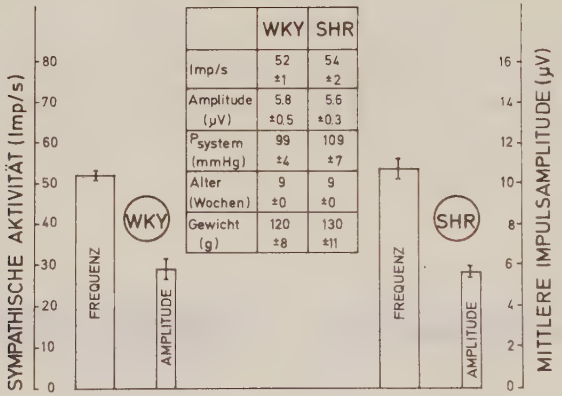
Abb. 5: Beispiele von Ableitungen der sympathischen Aktivität bei WKY und SHR mit unterschiedlichen Registriergeschwindigkeiten. Beachte die erhöhte Impulsfrequenz (Dichte), sowie die erhöhte Amplitude bei spontan hypertonen Tieren.

stellt werden. Die regelmäßigen und jeweils gleich langen, über die Aufzeichnungen der Aktivität des Plexus mesentericus superior hinausreichenden Spitzen in den Registrierungen der Abbildung 5 sind offensichtlich Überlagerungen durch das EKG.

b) Ruheaktivität bei jungen prähypertensiven SHR und WKY

Zur Frage der Altersabhängigkeit bezüglich der Entstehung der spontanen Hypertonie sollte die sympathische Aktivität bei jungen, noch prähypertensiven SHR untersucht werden, deren Blutdruck sich also noch nicht signifikant von gleichaltrigen normotonen Tieren unterscheidet. Die Tiere hatten in beiden Grup-

pen ein Alter von 9 ± 0 Wochen. Der Blutdruck war nicht signifikant unterschiedlich. Die Ergebnisse der Ableitungen sind in Abbildung 6 aufgetragen.



	WKY	SHR
Imp/s	52 ±1	54 ±2
Amplitude (µV)	5.8 ±0.5	5.6 ±0.3
P_{system} (mmHg)	99 ±4	109 ±7
Alter (Wochen)	9 ±0	9 ±0
Gewicht (g)	120 ±8	130 ±11

Abb. 6: Multifaserableitung der sympathischen Aktivität aus dem Plexus mesentericus sup. Gleiche Technik und Auswertung wie in Abb. 4. Weder die Frequenz noch die Amplitude unterscheiden sich signifikant bei jungen prähypertensiven SHR von gleichaltrigen normotonen WKY.

Aus dieser Abbildung ist zu erkennen, daß zwischen den prähypertensiven SHR und der gleichaltrigen WKY-Kontrollgruppe sowohl die sympathische Aktivität im Plexus mesentericus sup. als auch die mittleren Impulsamplituden keine nachweisbaren Unterschiede zeigten. Vergleicht man weiterhin die Werte aus Abbildung 6 mit den Ergebnissen der WKY-Gruppe aus Abbildung 4, so ergibt sich eine Übereinstimmung, d.h. die sympathische Aktivität der adulten normotonen Tiere lag im selben Bereich wie die der jungen Tiere. Bei den Ratten mit etabliertem Hochdruck dagegen war die sympathische Aktivität erheblich gesteigert. Vergleichbar verhielt sich der Systemblutdruck in den 4 untersuchten Gruppen.

Während der Ableitversuche wurde auch eine Gruppe von SHR mit noch labilem Hochdruck untersucht, die zum Zeitpunkt der Ableitungen einen normalen Systemblutdruck aufwies. In diesen Fällen war die sympathische Aktivität im Plexus mesentericus sup. nicht gesteigert.

2. Morphologische Besonderheiten und Hämodynamik unter Kontrollbedingungen bei WKY und SHR

a) Gefäßdimensionen nach Denervierung und pharmakologischer Dilatation bei WKY und SHR

Zur Feststellung struktureller Veränderungen der Gefäßwände bei stabil hypertonen Ratten wurden Gefäßinnen- und -außendurchmesser gemessen und daraus die Wanddicke berechnet.

Die Einteilung der Gefäßtypen in A1, A2, A3 und A4 erfolgte dabei von peripher nach zentral aufgrund ihrer Verzweigungsordnung. Dabei wurden mit A4 die kleinsten präkapillären Arteriolen, mit A3 die terminalen und mit A2 die großen Arteriolen bezeichnet, die ihrerseits von kleinen Arterien (A1) mit einem Innendurchmesser von 50 - 100 µm gespeist wurden. Die Typisierung erfolgte dabei streng nach der Verzweigungsordnung ohne Rücksicht auf den Innendurchmesser, wobei auch die absolut geringen Standardabweichungen auf die Berechtigung einer solchen Zuordnung hinweisen. Um einen vergleichbaren Meßort über die Länge des Gefäßes zu gewährleisten, wurde die Messung möglichst zentral, d.h. unmittelbar am Abgang aus dem jeweils vorgeschalteten Gefäß, gewählt.

Tabelle 1 zeigt eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der WKY mit den SHR. Dabei wurde in beinahe sämtlichen untersuchten Gefäßtypen eine gewisse Wandverdickung in SHR gegenüber der WKY-Gruppe deutlich. Die größere Wanddicke bei den SHR ging gleichzeitig mit einem erweiterten Gefäßlumen einher. In diesem Zusammenhang erschien es notwendig, die verschiedenen den Gefäßtonus bestimmenden Komponenten vergleichend zu prüfen. Dabei wurde zur Erfassung des myogenen Tonus das mesenteriale Gefäßsystem jeweils denerviert und anschließend durch pharmakologische Relaxation des glatten Gefäßmuskels bei unverändertem Perfusionsdruck eine maximale Vasodilatation herbeigeführt.

MESENTERIUM • RATTE

WKY	GEFÄSSAUSSEN-DURCHMESSER (µm)	GEFÄSSINNEN-DURCHMESSER (µm)	WANDDICKE (µm)	N
A2	33.4 ± 1.2	25.7 ± 0.9	3.8 ± 0.2	15
A3	21.8 ± 1.1	16.8 ± 0.9	2.5 ± 0.2	12
A4	15.8 ± 0.4	11.7 ± 0.3	2.0 ± 0.2	12

GEFÄSSDIMENSIONEN NACH DENERVIERUNG UNTER KONTROLLBEDINGUNGEN

SHR	GEFÄSSAUSSEN-DURCHMESSER (µm)	GEFÄSSINNEN-DURCHMESSER (µm)	WANDDICKE (µm)	N
A2	43.0 ± 2.0	29.5 ± 1.8	6.8 ± 0.4	14
A3	31.0 ± 0.6	21.5 ± 1.0	4.7 ± 0.3	12
A4	22.1 ± 0.6	14.6 ± 0.7	3.8 ± 0.3	15

Tab. 1: Vergleichende Gegenüberstellung der präkapillären Gefäßdimensionen von WKY und SHR gleichen Alters (19 Wochen).

Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 als prozentuale Änderung des Gefäßlumens im Säulendiagramm dargestellt. In der Abbildung 7 wurde jeweils das Gefäßlumen im innervierten Zustand als Ausgangsniveau betrachtet und die Lumenänderung nach Denervation prozentual aufgetragen. Es wird ersichtlich, daß nur die präkapillären Arteriolen (A4) von SHR eine signifikant größere Lumenänderung nach Denervation zeigten. Der neurogene Tonus war zumindest in den A4-Gefäßen der hypertonen Tiere vergleichsweise höher als in denjenigen der WKY, weil die Lumenänderung größer war. Nach der Denervierung wurde in der Regel bis zu einer Stunde das Präparat unter Kontrollbedingungen belassen, um die Einstellung eines lokalen vaskulären Tonus zu gewährleisten. Die pharmakologische Dilatation mittels Phenoxybenzamin sollte diesen myogen bedingten Wandtonus aufheben, also die gesamte Gefäßmuskulatur zur Erschlaffung bringen.

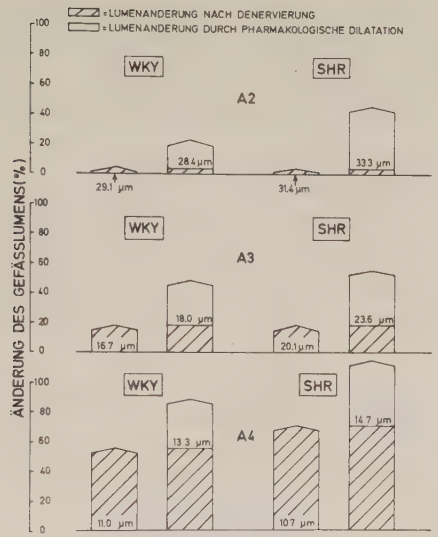
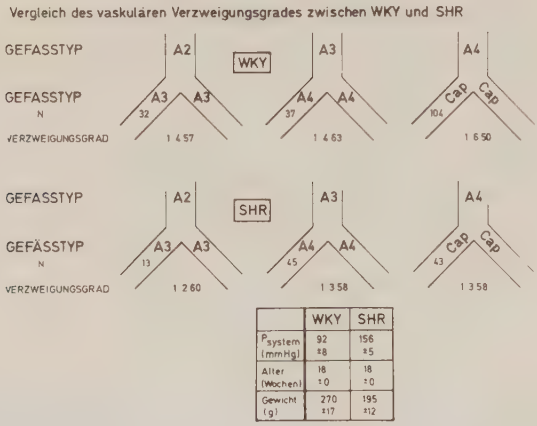


Abb. 7: Vasodilatation präkapillärer Widerstandsgefäße nach Denervierung bzw. ausgelöst durch Applikation von Phenoxybenzamin in extremer Dosierung. Die Zahlen in den Säulen geben die Gefäßweite im innervierten Zustand an und sind gleichzeitig die Bezugsgrößen der prozentualen Angabe der Lumenänderung. Die maximale Dilatierbarkeit der Arteriolen ist in SHR deutlich höher als in WKY und nimmt mit abnehmender Gefäßgröße relativ zu.

Als Grundzustand wurde das denervierte Mesenterialpräparat verwendet und auf dieses das Pharmakon aufgetropft. Die nicht schraffierten Säulenabschnitte in Abbildung 7 geben das Ausmaß der pharmakologischen Vasodilatation wieder.

Diese Vasodilatation beruhte nicht nur auf einer Blockierung der alpha-Rezeptoren durch Phenoxybenzamin, sondern das Agens wurde so hoch dosiert, daß auch ein negativ myotroper bzw. unspezifischer Membraneffekt eine völlige Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur bewirkte. Eine zusätzliche Applikation der Calcium-antagonistischen Substanz Verapamil führte zu keiner weiteren Verstärkung der Dilatation und erübrigte sich deshalb.

Ein völliger Stillstand der Blutströmung nach Applikation des Pharmakons als auch eine Hämolyse der Erythrozyten mußten als Nebeneffekte bei der hohen Dosierung in Kauf genommen werden; Phenoxybenzamin wurde dabei unverdünnt tropfenweise appliziert.



	WKY	SHR
P_{system} (mmHg)	92 ±8	156 ±5
Alter (Wochen)	18 ±0	18 ±0
Gewicht (g)	270 ±17	195 ±12

Abb. 8: Der Verzweigungsgrad nachgeschalteter Gefäße ist jeweils bezogen auf ein zuführendes Gefäß. Die Anzahl der Einzelmessungen ist jeweils im linken Schenkel der Figur angegeben. Der vaskuläre Verzweigungsgrad der präkapillären Widerstandsgefäße ist in SHR signifikant vermindert.

In Abbildung 8 wurde der vaskuläre Verzweigungsgrad bei WKY und SHR dargestellt. Die Bestimmung des Verzweigungsgrades erfolgte durch Zählen der Gefäßabgänge vom jeweils vorgeschalteten Gefäßtyp, also beispielsweise die Gesamtzahl der A3-Gefäße, die aus einer A2 hervorgingen. Nach diesem Prinzip wurde bei allen erreichbaren Gefäßtypen verfahren und der jeweilige Mittelwert als vaskulärer Verzweigungsgrad bezeichnet. Bei einem Vergleich zwischen WKY und SHR ließ sich bei allen Gefäßtypen eine deutliche Rarefikation der Verzweigungen bei hypertonen Tieren (SHR) gegenüber normotonen (WKY) feststellen. Insbesondere die kapilläre Aufzweigung aus den präkapillären Arteriolen (A4) erwies sich bei den hypertonen Tieren im Vergleich zu

den WKY um den Faktor 2 erniedrigt. Die Gefäßverzweigung von den kleinen Arterien (A1) bis herab zu den Kapillaren war dennoch bei den SHR weniger ausgeprägt, und der Abfall des Gesamtwiderstandes konnte sich nicht in dem Ausmaß auf den Parallelwiderstand verteilen, wie dies bei den normotonen Kontrolltieren der Fall war. Die untersuchten SHR wiesen mit einem Systemblutdruck von 156 ± 5 mmHg ein signifikant höheres Druckniveau als die normotone Vergleichsgruppe mit 92 ± 8 mmHg auf. Es fiel bei allen Untersuchungen das im Mittel geringere Gewicht der SHR mit 195 ± 12 g gegenüber den WKY mit 270 ± 17 g auf.

b) Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit, Stromstärke und Wandschergrad in der mesenterialen Strombahn

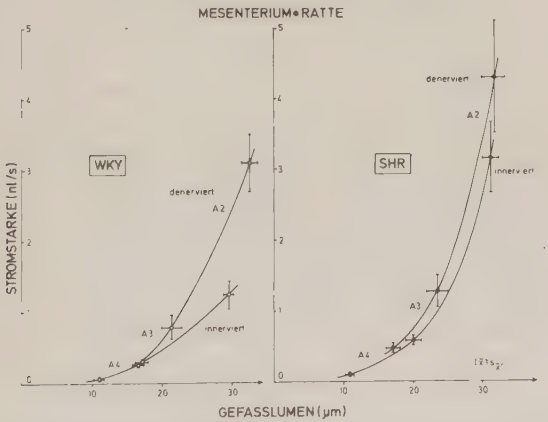


Abb. 9: Abhängigkeit der photometrisch gemessenen Stromstärke von Arteriolenlumen vor und nach Denervierung. Die absolut geringere Zunahme der Stromstärke in den Arteriolen von SHR im Vergleich zu denen von WKY weist auf eine gewisse Weitstellung der Gefäße im hypertonen System auch bereits im innervierten Zustand hin. Die erhöhte Stromstärke ist auch eine Funktion des erhöhten Perfusionsdrucks im hypertonen System.

In Abbildung 9 wurde die Stromstärke $\dot{V}$ (nl/s) der einzelnen Gefäßarten gegenüber dem Innendurchmesser bei adulten (Alter 18

Wochen) WKY und SHR aufgetragen. Die Stromstärke- und Gefäßdurchmesserbestimmungen erfolgten jeweils im innervierten und denervierten Mesenterialpräparat. Mit Zunahme des Innendurchmessers nahm auch die Stromstärke signifikant zu. Es ergaben sich hierbei mit einer e-Funktion zu beschreibende Kurven. Es zeigte sich dabei sowohl bei den WKY wie auch bei den SHR eine Zunahme des Gefäßlumens nach Denervation (s. auch Abb. 7) als auch - erwartungsgemäß - eine Steigerung der Stromstärke in sämtlichen untersuchten Gefäßtypen. Auffallend war indes der wesentlich steilere und absolut höhere Anstieg der Lumen-Stromstärkekurven bei den SHR im Vergleich mit den normotonen Wistar-Ratten. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse von WKY und SHR zeigte also, daß außer dem Gefäßlumen auch die Stromstärke in allen Arteriolen von hypertonen Tieren erhöht war.

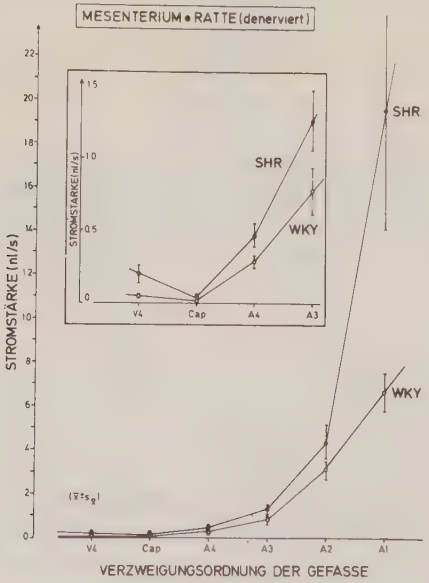


Abb. 10: Stromstärke in Abhängigkeit von Art und Größe der Gefäße, nach der Verzweigungsordnung eingeteilt. Die Stromstärke ist bei SHR in allen Gefäßen mit Ausnahme der Kapillaren signifikant erhöht. Das Inset zeigt ausschnittsweise die gleichen Ergebnisse bei verändertem Ordinatenmaßstab.

Unter Einbeziehung der postkapillären Venolen und Kapillaren wurde in Abbildung 10 die Stromstärke in den Gefäßen verschiedener Verzweigungsordnung aufgetragen. Es zeigte sich in allen gemessenen Gefäßtypen, mit Ausnahme der Kapillaren, eine signifikant erhöhte Stromstärke (p mindestens < 0.05). In den Kapillaren, die praktisch ausschließlich echte Kapillaren waren, ergab sich keine signifikante Erhöhung der Stromstärke bei den hypertonen Tieren, wobei die Stromstärke in den WKY-Kapillaren 25 ± 3 pl/s und in den Kapillaren von SHR 28 ± 4 pl/s betrug. Das eingezeichnete Inset soll im vergrößerten Maßstab den Kurvenverlauf bei den kleineren Gefäßen besser verdeutlichen. Es zeigte sich eine kontinuierliche Annäherung der beiden Kurven bis zu den Kapillaren, um dann postkapillär (V4) wieder stark zu divergieren. Sehr eindrücklich war der extreme Unterschied der Stromstärke in den kleinen Arterien (A1) und der steile Abfall der SHR-Kurve von den A1-Gefäßen zu den großen Arteriolen (A2). Hervorzuheben ist auch die signifikant höhere Stromstärke der kleinen postkapillären Venolen bei den SHR mit 0.20 ± 0.06 nl/s im Vergleich zu WKY mit 0.047 ± 0.006 nl/s. Nach der Formel $\dot{V} = v \cdot \pi \cdot r^2$ geht in die Berechnungen der Stromstärke außer dem Gefäßradius auch die Blutströmungsgeschwindigkeit mit ein. Aus Gründen, die in der Diskussion näher erörtert werden sollen, ist die Beziehung von Strömungsgeschwindigkeit und Gefäßlumen zusätzlich in Abbildung 11 dargestellt worden.
Mit wachsendem Gefäßlumen nahm auch die Strömungsgeschwindigkeit erwartungsgemäß zu. Für die normotonen Tiere ergab sich dabei eine lineare Abhängigkeit der Strömungsgeschwindigkeit vom Gefäßinnendurchmesser, mit der Geradengleichung $f(x) = 0.24x - 1.66$ und einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0.99$. Bei den hypertonen Tieren ergab sich eine exponentiell verlaufende Kurve, die in allen Bereichen oberhalb der Geraden lag. Die quantitativen Unterschiede der Strömungsgeschwindigkeiten zwischen WKY und SHR wurden um so deutlicher, je größer das Gefäß war. Im Bereich der kleinen Gefäßlumina (< 25 µm) waren die Unterschiede in den Gefäßen der beiden Tiergruppen nur gering.

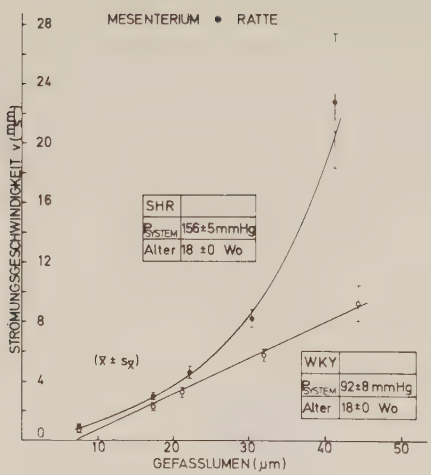


Abb. 11: Abhängigkeit der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit von der Gefäßweite. Die Punktpaare repräsentieren von links nach rechts Kapillaren und Arteriolen (A4 bis A1). Approximativ verhält sich die Strömungsgeschwindigkeit bei SHR exponentiell, bei WKY dagegen linear. Die Strömungsgeschwindigkeit nimmt also in SHR mit der Gefäßgröße überproportional zu.

Es ließ sich also eine zunehmende Divergenz der Größe von peripher nach zentral nachweisen. Die beiden untersuchten Tiergruppen wiesen jeweils ein Alter von 18 $\pm$ 0 Wochen auf, was bei den hypertonen Tieren eben dem Stadium des etablierten Hochdrucks entsprach.

Als Maß der inneren Reibung für den Verschiebegrad laminärer Flüssigkeitsschichten wurde in Abb. 12 der vaskuläre Wandschergrad gegenüber der Verzweigungsordnung der Gefäße dargestellt. Der Wandschergrad ergab bei den normotonen Wistar-Ratten einen linearen Kurvenverlauf - $f(x) = 43\ x \pm 170$ ($r = 0.98$)- und erreichte die höchsten Werte in den kleinen Arterien (A1).

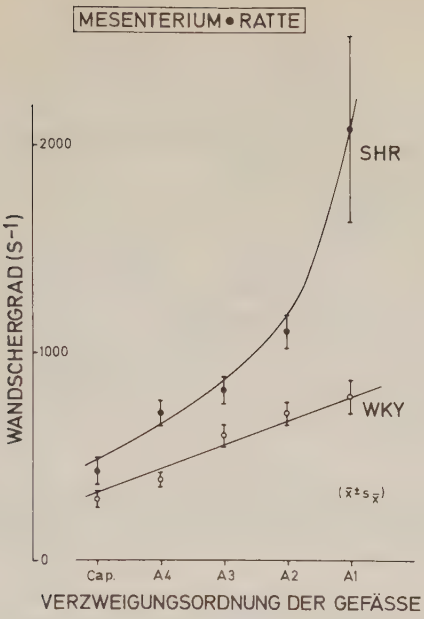


Abb. 12: Der Wandschergrad liegt absolut höher in Gefäßen von SHR im Vergleich zu WKY, wobei dieser Unterschied mit der Gefäßgröße eine zunehmende Tendenz aufweist. Wandschergrad = $\frac{v}{r/2}$. Die Daten der beiden Versuchstiergruppen entsprechen den in Abb. 11 wiedergegebenen.

Hervorzuheben ist der große Unterschied im Wandschergrad in den kleinen Arterien im Vergleich zu den großen Arteriolen. Die Werte lagen für alle Arteriolen bei den SH-Ratten signifikant höher als bei den WKY (p mindestens < 0.05).

Zur Prüfung der Altersabhängigkeit wurden auch die Wandschergrade in A2, A3 und A4-Gefäßen für prähypertensive SHR und gleichaltrige WKY berechnet und in Tabelle 2 dargestellt. Die Tiere hatten in beiden Versuchsgruppen ein Alter von 8 Wochen und hatten einen praktisch gleichen Systemblutdruck von 109 mmHg bei den WKY bzw. 108 mmHg bei den prähypertensiven SHR. Sie waren also normoton. Die berechneten Wandschergrade ergaben für

WANDSCHERGRAD(S^{-1})					
			VERZWEIGUNGSORDNUNG		
	Alter (Wochen)	$\bar{P}_{system}$ (mmHg)	A2	A3	A4
WKY	8.0 ±0	109 ±2	570 ±70	620 ±140	540 ±70
SHR	8.0 ±0	108 ±4	580 ±50	480 ±60	630 ±60
statistischer Unterschied			n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 2: Der Wandschergrad in den präkapillären Widerstandsgefäßen von prähypertensiven SHR bzw. jungen normotonen Ratten weist keinen statistischen Unterschied auf.

alle betrachteten Arteriolen zwischen prähypertensiven SHR und der WKY-Vergleichsgruppe keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse. Die Werte lagen bei beiden Gruppen im selben Bereich, wie sie sich für die A2- und A3-Arteriolen der adulten, 18 Wochen alten, normotonen WKY ergaben (vgl. auch Abb. 12). Es konnte außerdem bei den jungen Tieren in keinem Fall irgendeine Tendenz der Abhängigkeit des Wandschergrades von der Verzweigungsordnung der Gefäße oder deren Durchmesser, wie sie sich bei den adulten Tieren (Abb. 12) ergeben hatte, nachgewiesen werden.

3. Gefäßverhalten unter efferenter elektrischer Stimulation des Plexus mesentericus superior

a) Arterioläre Reagibilität: Gefäßdurchmesser

Die arterioläre Gefäßreagibilität bei efferenter elektrischer Stimulation wurde an Ratten mit etabliertem Hochdruck und gleichaltrigen WKY als normotone Vergleichsgruppe geprüft. Gereizt wurde mit den Frequenzen 1, 4 und 16 Hz, also ver-

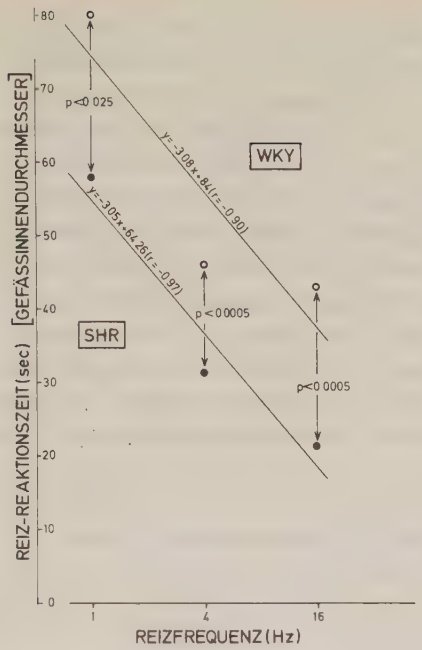


Abb. 13: Reiz-Reaktionszeit in Abhängigkeit von der Reizfrequenz in der Gesamtheit der untersuchten präkapillären Widerstandsgefäße. Als Reiz-Reaktionszeit wird die Zeit von Beginn der elektrischen Stimulation bis zum Maximum der Gefäßlumenänderungen bezeichnet. Dieses Intervall ist signifikant in Gefäßen von SHR verkürzt.

gleichbar einem niedrigen (1 Hz), normalen (4 Hz) und hohen (16 Hz) Aktivierungsbereich. In Abbildung 13 wurde die Reiz-Reaktionszeit des Gefäßinnendurchmessers in linearer, gegenüber der Reizfrequenz in logarithmischer Einteilung dargestellt. Jenes Zeitintervall, das von Reizbeginn bis zur maximalen Kontraktion der Gefäßwand verstrich, wurde mittels der dynamischen Durchmesserregistrierung bestimmt und als Reiz-Reaktionszeit bezeichnet. In Abbildung 13 wurde der Mittelwert dieser Reiz-Reaktionszeit über alle meßbaren Gefäßtypen bei den einzelnen Frequenzbereichen berechnet und aufgetragen. Diese Ergebnisse

repräsentieren also die mittlere Reiz-Reaktionszeit der arteriellen Gefäße, von den kleinen Arterien (A1) bis zu den A4-Arteriolen; zwischen Frequenz und Reiz-Reaktionszeit ergab sich erwartungsgemäß ein reziprok-linearer Zusammenhang. Wie in Abbildung 13 verdeutlicht, war das gemessene Zeitintervall bei den SHR bei allen untersuchten Frequenzen gegenüber den WKY wesentlich verkürzt. Die Reizantwort des glatten Gefäßmuskels als Kontraktion erfolgte somit bei den spontan hypertonen Ratten schneller, als dies bei der normotonen Kontrollgruppe zu beobachten war. Die zeitliche Ansprechbarkeit der Arteriolen war also bei SH-Ratten in sämtlichen untersuchten Frequenzbereichen signifikant verkürzt. Bemerkenswert erscheint außerdem der nahezu parallele Verlauf der beiden Regressionsgeraden.

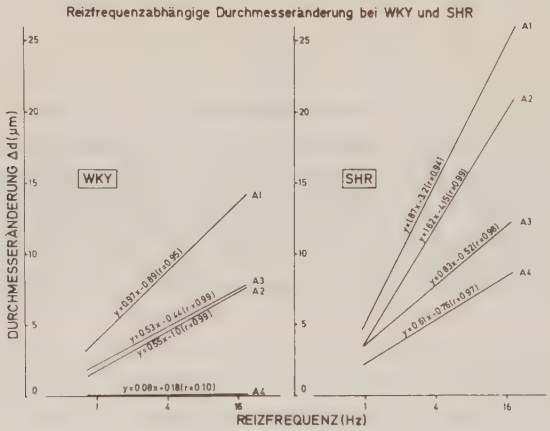


Abb. 14: Vergleich der Regressionen von Durchmesseränderung und Reizfrequenz bei Arteriolen verschiedener Verzweigungsordnung. Die Regressionskoeffizienten sind in allen Gefäßen von SHR gegenüber WKY erhöht. Beachte die fehlende Korrelation in den präkapillären Arteriolen (A4) von WKY.

Als weiterer Parameter der arteriolären Gefäßreagibilität wurden in Abbildung 14 die Durchmesseränderungen in Abhängigkeit von den verwendeten Reizfrequenzen aufgetragen. Als Durchmesseränderung Δd wurde dabei die Differenz aus dem Kontrollwert vor der Reizung und dem Durchmesser bei maximaler Kontraktion während der Reizung herangezogen. Bei der Darstellung in Abbildung 14 ergab sich bei allen Gefäßtypen ein recht guter linearer Zusammenhang zwischen Durchmesseränderung und Reizfrequenz. Aufgrund ihres großen Gefäßlumens waren die absolut stärksten Durchmesseränderungen in beiden Gruppen bei den kleinen Arterien (A1) zu verzeichnen und die geringsten bei den A4-Gefäßen, wobei diese kleinsten präkapillären Arteriolen bei den WKY überhaupt keine Reizfrequenzantwort zeigten. Es fiel hierbei der wesentlich steilere Verlauf der Regressionsgeraden vergleichbarer Gefäßtypen bei den Tieren mit etabliertem Hochdruck gegenüber den normotensiven WKY auf, was auch in einem mehr als verdoppelten Regressionskoeffizienten ganz klar zum Ausdruck kommt. Während, wie bereits festgestellt wurde, bei den präkapillären Arteriolen (A4) normotoner Tiere überhaupt keine Reaktion zu beobachten war, erwiesen sich die Gefäßreaktionen der A4-Arteriolen der SHR als recht deutlich. Anhand dieser Ergebnisse konnte gezeigt werden, daß die Durchmesseränderungen als Ausdruck arteriolärer Reagibilität bei SHR im Vergleich mit WKY deutlich verstärkt waren. Insbesondere die eindeutige Einbeziehung der präkapillären Arteriolen (A4) in die reizfrequenzabhängige Durchmesseränderung und damit Widerstandsregulation dokumentiert die stark erhöhte arterioläre Reagibilität bei essentiell hypertonen Ratten.

Bei einzelnen Versuchen fiel insbesondere an größeren Gefäßen unter Kontrollbedingungen, also reizunabhängig, eine wechselweise Kontraktion und Dilatation auf. Diese "Vasomotion" ist wohl als Spontanaktivität der Widerstandsgefäße zu werten. Ein ähnliches Oszillieren des Gefäßdurchmessers wurde auch bei Einstellreaktionen einzelner Gefäße registriert, wie es beispielsweise in Abbildung 19 zu sehen ist. Es zeigten sich in relativ

schneller Abfolge Vasokonstriktionen und Vasodilatationen, wobei aber insgesamt der mittlere Durchmesser sich stetig in Richtung Kontrolldurchmesser bewegte. Dieses Einstellverhalten als Teil des "autoregulatory escape" wird unten ausführlich zu besprechen sein.

b) Arterioläre Reagibilität: Frequenzabhängigkeit der Durchströmung

Ähnlich den reizfrequenzabhängigen Änderungen der Gefäßdimensionen wurden bei efferenter elektrischer Stimulation Stromstärkeänderungen gemessen. Stimuliert wurde mit den oben genannten Frequenzen bei einer Reizspannung von 10 V, einer Impulsdauer von 1 ms und einer Gesamtreizdauer von 6 min. Als Reiz-Reaktionszeit wurde hierbei das Zeitintervall zwischen Reizbeginn und dem Minimum der sich ergebenden Stromstärke bezeichnet. Die Ergebnisse wurden in Abbildung 15 dargestellt.

Zwischen Reiz-Reaktionszeit und Stimulationsfrequenz ergab sich, wie auch bei Abbildung 13 beschrieben, eine linear-reziproke Abhängigkeit. Die Werte berechneten sich genauso wie jene aus Abbildung 13, nämlich als Mittelwert der einzelnen Gefäßtypen bei den verschiedenen Reizfrequenzen und somit als mittlere Reiz-Reaktionszeit der Stromstärke am Gefäßbaum. Auch bei diesen beiden Regressionsgeraden war ihr nahezu paralleler Verlauf auffällig. Im Vergleich mit Abbildung 13 wird ersichtlich, daß sich auch die Steigungen der Geraden aus beiden Abbildungen nur unwesentlich voneinander unterscheiden. Erwartungsgemäß waren auch die Reiz-Reaktionszeiten der Stromstärkeänderungen bei SHR gegenüber den Kontrollen signifikant verkürzt.

In Abbildung 16 wurde die reizfrequenzabhängige Stromstärkeänderung $\Delta \dot{V}$ gegenüber der Reizfrequenz (logarithmisch) für WKY und SHR aufgetragen. Als Stromstärkeänderung wurde hierbei die Differenz aus der Kontrollstromstärke vor der Reizung und dem Minimumwert während der Reizung bezeichnet. In Abbildung 16

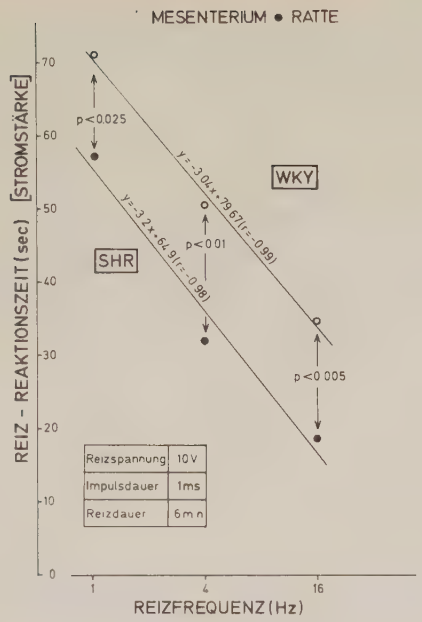


Abb. 15: Abhängigkeit der Reiz-Reaktionszeit von der Reizfrequenz mit der Stromstärke als abhängige Variable. Ähnlich wie beim Gefäßdurchmesser (Abb. 13) ist auch bei der Stromstärke eine absolut niedrigere Reaktionszeit bei SHR feststellbar, wobei der Unterschied beinahe 15 Sekunden beträgt.

kommen die einzelnen Gefäßtypen gesondert zur Darstellung. Es konnte ein recht guter, direkt linearer Zusammenhang zwischen Stromstärkeänderung und Reizfrequenz nachgewiesen werden. Ähnlich der Auftragung in Abbildung 14 ergab sich auch dabei eine Auffächerung der Regressionsgeraden entsprechend der Verzweigungsordnung der einzelnen Gefäße. Die berechneten Absolutwerte der Stromstärkeänderungen bei den verschiedenen Reizfrequenzen waren bei den SHR in allen Gefäßtypen größer als bei den WKY, eine Ausnahme bildeten lediglich die terminalen Arteriolen. Sehr auffällig waren die besonders starken Reiz-induzierten Stromstärkeänderungen der A1-Arteriolen der SHR-

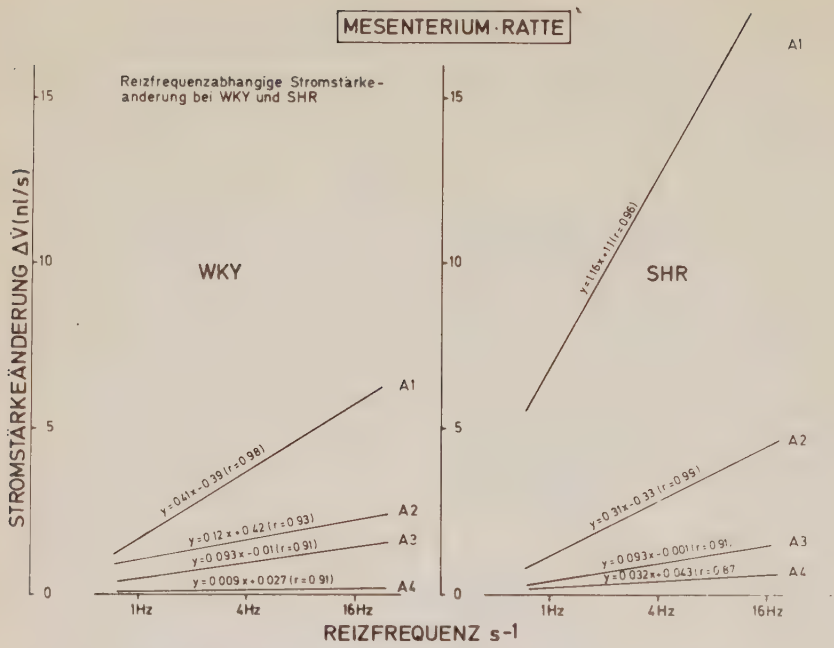


Abb. 16: Abhängigkeit der Stromstärkeänderung von der Reizfrequenz in Arteriolen verschiedener Verzweigungsordnung. In den kleinen Arteriolen sind die Unterschiede zwischen hypertonen und normotonen Tiergruppen weniger deutlich als bei Betrachtung der Durchmesseränderung (Abb. 14), während die Unterschiede im Stromstärkeverhalten mit der Gefäßgröße zunehmen.

Tiere, die von einem Wert von 5.95 nl/s bei 1 Hz auf 17.5 nl/s bei 16 Hz anstiegen. Die noch deutlich erfaßbare Stromstärkeabnahme der A4-Gefäße bei WKY beruhte wohl nicht auf einer direkten Stromstärkeänderung durch Kontraktion der präkapillären Arteriolen selbst (s. Abb. 14), sondern war vielmehr auf die Widerstandszunahme in den vorgeschalteten Gefäßen zurückzuführen.

c) Das vaskuläre Einstellverhalten bei WKY und SHR

Bei einer Gesamtreizdauer von 6 min wurde regelmäßig nach den initialen reizinduzierten Durchmesser- und Stromstärkeänderungen eine mehr oder minder ausgeprägte Abnahme dieser Effekte in Richtung auf die Ausgangswerte beobachtet. Bei einzelnen Gefäßen konnte nach Beendigung der Reizung eine flüchtige Dilatation des Gefäßes über die Kontrollwerte hinaus beobachtet werden. Diese postkonstriktorische Dilatation blieb jedoch bei der Auswertung der vorliegenden Untersuchung unberücksichtigt.

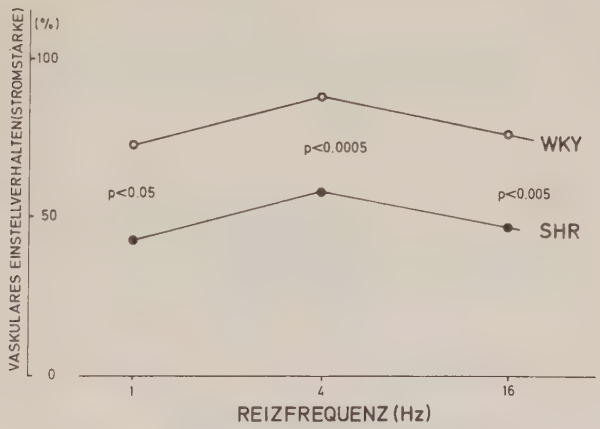


Abb. 17: Stärke der vaskulären Einstellreaktion als Verhalten der Stromstärke, bestimmt in Abhängigkeit von der Reizfrequenz. In den vorliegenden Versuchen kann bei keiner der beiden Versuchstiergruppen eine Frequenzabhängigkeit festgestellt werden.

In Abbildung 17 wurde dieses Einstellverhalten der Stromstärke (EQ - %) gegenüber der Reizfrequenz aufgetragen. Die Werte stellen den Mittelwert des EQ (%) über alle Gefäßtypen bei einer bestimmten Stimulationsfrequenz dar und drücken folglich aus, wie der ganze Gefäßbaum durchschnittlich auf Reizung mit verschiedenen Frequenzen reagierte. Aus Abbildung 17

wird indes das signifikant geringere prozentuale Einstellverhalten der Gefäßstromstärke bei spontan hypertonen Ratten gegenüber den Wistar-Kontrolltieren in allen untersuchten Frequenzbereichen klar. Besonders hohe Unterschiedssignifikanzen ergaben sich für 4 und 16 Hz Reizfrequenz.

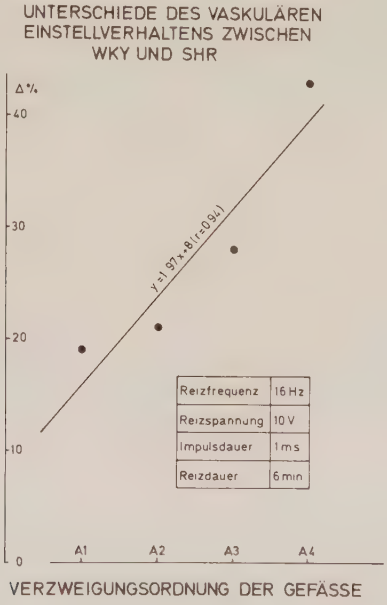


Abb. 18: Der Unterschied im vaskulären Einstellverhalten der Gefäßlumina zwischen WKY und SHR in Abhängigkeit von der Verzweigungsordnung der Gefäße. Die Regression wurde aus der Gesamtheit aller Meßdaten berechnet; die Punkte geben jeweils die Mittelwerte an. Der Unterschied des vaskulären Einstellverhaltens in beiden Tiergruppen gleicht sich bei den größeren Gefäßen immer mehr an.

Die Differenz des vaskulären Einstellverhaltens der Gefäßinnendurchmesser zwischen WKY und SHR wurde in Abbildung 18 als Δ% gegen die Verzweigungsordnung der intestinalen Gefäße aufgetragen. Als repräsentativ wurde hier das Einstellverhalten bei

der Reizfrequenz von 16 Hz gewählt. Überraschend war der sich ergebende direkt lineare Zusammenhang zwischen dem Unterschied des Einstellverhaltens (Δ %) und der Verzweigungsordnung der Gefäße. Das wesentlich geringere Ausmaß des vaskulären Einstellverhaltens der SHR auf efferente elektrische Stimulation wurde bereits aus den Ergebnissen der Stromstärkebetrachtungen (Abb. 17) klar. Die Abbildung 18 zeigt besonders deutlich den großen Unterschied im prozentual bestimmten Einstellverhalten bei den präkapillären Arteriolen (A4). Hierin dürfte die Einbeziehung der A4-Arteriolen bei den SHR als wesentlicher Faktor in die Widerstandsregulation zum Ausdruck kommen.

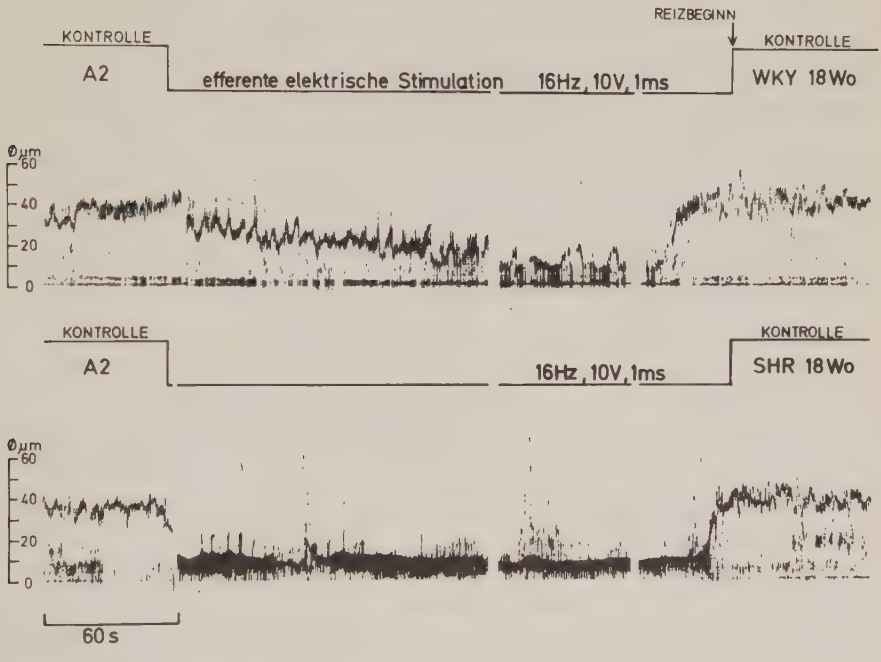


Abb. 19: Originalregistrierung der Änderung des Gefäßinnendurchmessers unter efferenter elektrischer Stimulation, bei on-line Messung des Gefäßlumens mittels Video-Angiometer. Das Gefäßlumen in der normotonen Arteriole weist ein Einstellverhalten von nahezu 80 % auf, während das hypertone Gefäß über die Dauer der Stimulation eine nur sehr geringgradige Durchmesseränderung zeigt entsprechend einem reduzierten Einstellverhalten.

Anhand von zwei ausgewählten Beispielen von Originalregistrierungen der dynamischen Durchmesserregistrierung mittels Angiometer wird in Abbildung 19 an großen Arteriolen von WKY und SHR der deutliche Unterschied im vaskulären Einstellverhalten demonstriert. Hierbei wird die schnellere Reaktion des glatten Gefäßmuskels der spontan hypertonen Ratten gegenüber dem der Wistar-Kontrolltiere auf efferente elektrische Reizung ersichtlich (vgl. auch Abb. 14). Des weiteren läßt sich die wesentlich längere Beibehaltung der sich initial auf efferente Stimulation einstellende Durchmesseränderung erkennen. Dies bedeutet somit ein stark reduziertes vaskuläres Einstellverhalten der SHR gegenüber den Gefäßen der WKY. Letzteres konnte man auch bei einem Vergleich der Gefäßinnendurchmesser kurz vor Ende der elektrischen Stimulation mit den Kontrolldurchmessern vor und nach Reizung erkennen. Dieser Vergleich zeigt somit den geringeren "Steady-State-Wert" der essentiell hypertonen Tiere. Insgesamt ließ sich also an der intestinalen Gefäßstrombahn der hypertonen Tiere ein stark eingeschränktes vaskuläres Einstellverhalten auf efferente elektrische Stimulation nachweisen.

D I S K U S S I O N

Die spontan hypertonen Ratten werden seit einigen Jahren als ein brauchbares Tiermodell der essentiellen Hypertonie herangezogen (OKAMOTO et al. 1967, FARMER et al. 1974). Es wird erwartet, bei allen Vorbehalten der Übertragbarkeit tierexperimenteller Ergebnisse auf den Menschen, daß die festgestellten Unterschiede und Veränderungen von SHR im Vergleich zu normotonen Kontrolltieren wichtige Hinweise auf die Pathogenese der essentiellen Hypertonie beim Menschen geben.

Das Ausmaß der sympathischen Regulation des peripheren Gefäßwiderstandes kann durch verschiedene einfache Methoden erfaßt und gegenseitig abgegrenzt werden, wie beispielsweise durch Dezerebration (OKAMOTO et al. 1967), durch Ganglienblockade und damit Hemmung der postganglionären Aktivität mit Hexamethonium (SMIRK 1970, LAIS et al. 1974, JUDY et al. 1976), mittels akuter Durchtrennung sympathischer Nerven (IRIUCHIJMA 1973b, LAIS et al. 1974) oder durch Blockierung der alpha-Rezeptoren im Effektor, also dem glatten Gefäßmuskel. Diese Eingriffe bewirken jeweils eine mehr oder minder ausgeprägte Veränderung des Widerstands, kenntlich an Veränderungen des systemischen Drucks oder des Druckverlaufs im jeweils betrachteten Teilkreislauf. Die Wirkung von Antisympathikotonika in der Therapie der menschlichen Hypertonie bestätigt die Relevanz der regulatorischen Einflüsse des sympathischen Nervensystems auf den Blutdruck. Aus den oben genannten Gründen ist die Untersuchung der sympathischen efferenten Aktivität und die Betrachtung ihrer Rolle im Rahmen der essentiellen Hypertonie gerechtfertigt. Die Rolle des Renin-Angiotensin-Systems (GANTEN et al. 1978) oder die Dysfunktion anderer gefäßwirksamer Regulationsmechanismen sollen hier nicht ausführlicher berücksichtigt werden.

Die vorliegenden Untersuchungen der sympathischen Aktivität wurden an einem relativ dicken vegetativen Nervenbündel, dem Plexus mesentericus superior, vorgenommen, dessen Fasern zum Teil

zu den mesenterio-intestinalen Gefäßstrombahnen ziehen. Das untersuchte Faserbündel wies mit Sicherheit einen zu großen Durchmesser auf, als daß sämtliche Einzelfasern als solche hätten registriert werden können, was OKAMOTO et al. (1967) für ihre Ableitungen aus Ästen des linken Splanchnikusnerven allerdings angenommen hatten. Die vorliegenden Multifaserableitungen erlauben deshalb keine Aussage über die Entladungsfrequenz in der einzelnen Faser, aber sie ermöglichen bei absolut identischer Ableittechnik einen Vergleich zwischen hypertonen und normotonen Tieren und eine summarische Aussage bzw. einen Hinweis auf Unterschiede in der sympathischen Aktivität, ohne daß eine funktionelle Zuordnung auch nur annähernd möglich wäre. Die erhaltenen Ergebnisse weisen mit einer Steigerung der Impulsrate um 39 % und der mittleren Impulsamplitude um 83 % bei adulten (18 Wochen alten) SHR gegenüber den Wistar-Kontrollen auf eine deutliche Erhöhung des Sympathikotonus bei der spontanen Hypertonie dieser Tiere hin (s. Abb. 4, 5, 6). Aus den Ergebnissen anderer Untersucher ergaben sich ebenso Hinweise auf eine Steigerung der sympathischen Impulsfrequenz und/oder der Amplitude bei SHR: N. splanchnicus (OKAMOTO et al. 1967, IRIUCHIJMA 1973b, JUDY et al. 1976), cervikaler Sympathicus, N. lienalis und N. renalis (JUDY et al. 1976). IRIUCHIJMA (1973b) setzte dabei jene Stimulationsfrequenz, die notwendig war, um bei Reizung des peripheren Nervenstumpfes das vor der Durchtrennung bestehende Blutdruckniveau wieder zu erhalten, die sogenannte "äquivalente" Reizfrequenz der efferenten sympathischen Aktivität gleich. Diese Methode muß kritisch betrachtet werden, weil sie gegenregulatorische Mechanismen unberücksichtigt läßt; dennoch dürfte sie als indirekter Nachweis einer gesteigerten sympathischen Aktivität gelten.

Im Gegensatz dazu fanden LAIS et al. (1974) keine signifikanten Unterschiede der Aktivitäten zwischen normotonen Tieren und SHR aus dem lumbalen sympathischen Strang bei Ableitung in Höhe von L3. Diese Fasern versorgen vor allem die hintere Extremität. Es darf allerdings bezweifelt werden, ob dieser Ableitort zur Quantifizierung von Unterschieden zwischen SHR und normotonen

Ratten bezüglich der sympathischen Entladungsrate richtig gewählt worden war. Zum einen verwendete LAIS zur Narkose ein Barbitursäurederivat in relativ hohen Dosen. Zum anderen ist nachgewiesen, daß Barbiturate eine das vegetative System hemmende Wirkung aufweisen (WELLHÖNER 1975, JUDY et al. 1976). Zur Suppression der spontanen Atemexkursionen injizierten LAIS et al. Dekamethonium-Bromid i.v. in einer Dosis von 1 mg/kg KG, was als sehr hoch dosiert betrachtet werden kann (Vergleichsdosis beim Menschen: 0.03 - 0.06 mg/kg KG), zumal eine blockierende Nebenwirkung angegeben wird (GREEF und KÖHLER 1975). Diese Ganglienblockade mag zur zusätzlichen Verwischung eventuell bestehender Unterschiede der sympathischen Entladungsrate bei SHR und normotonen Vergleichstieren beigetragen haben.

JUDY et al. (1976) stellten eine gewisse Abhängigkeit der Aktivität aus dem sympathischen N. renalis vom Lebensalter der SHR fest mit einer Zunahme bis zur 20. oder 25. Woche, um sich in der stabilen Phase des Hochdrucks auf ein deutlich erhöhtes Niveau einzustellen. Die sympathische Aktivität der normotonen Tiere bleibt bei diesen Untersuchern in allen Altersgruppen auf einem gleichen Niveau, wie es bereits im Alter von 8 - 10 Wochen festgestellt worden war; d.h. sie konnten keine Altersabhängigkeit feststellen. Der Blutdruck verhielt sich entsprechend. Diese Ergebnisse können durch die vorliegenden Untersuchungen ohne Einschränkung bestätigt werden (Abb. 4, 7). Es konnte dadurch auch die Richtigkeit der Einteilung der Versuchsgruppen in junge prähypertensive SHR, 8 - 10 Wochen alte, die noch keine meßbaren Unterschiede zu gleichaltrigen WKY zeigen, und in adulte SHR mit etabliertem Hochdruck und 18 - 20 Wochen alte Tiere bestätigt werden.

Eine Ergänzung und Erweiterung der Ableitversuche sollte durch Denervation des Gefäßsystems erzielt und die Bedeutung der sympathisch-adrenergen Innervation beim spontan hypertonen Gefäßsystem betrachtet werden. Hierbei ergab sich vor allem bei den A4-Gefäßen nach Denervation eine sehr viel stärkere Zunahme des Gefäßinnendurchmessers bei den SHR, was indirekt auf einen zu-

vor erhöhten sympathisch-adrenergen Tonus der präkapillären Arteriolen (A4) hinweist (Abb. 8). Als Folge einer peripheren Widerstandsabnahme nach Denervation war die Stromstärke in allen Abschnitten der Mikrozirkulation sowohl bei SHR als auch bei WKY erhöht. Vor allem in den A3- und A4-Gefäßen zeigten die SHR eine absolut stärkere Stromstärkezunahme, was auf das Fallen eines erhöhten sympathisch-adrenergen Gefäßwandtonus und natürlich auch auf einen erhöhten Perfusionsdruck zurückgeführt werden muß. Der Vergleich der Kennlinien der beiden Versuchsgruppen deutet jedoch auf eine relativ geringere Zunahme der Stromstärke bei den SHR hin (Abb. 9), was vor allem bei den größeren Arteriolen (A2) zutraf. Dabei liegt die Kennlinie bei den normotonen Ratten nach der Denervation in einem fast identischen Bereich wie bei den hypertonen Ratten im innervierten Zustand.

Eine Beteiligung der Pressorezeptoren, zumindest an der Aufrechterhaltung der Hypertonie, wurde in den letzten Jahren verschiedentlich experimentell belegt und diskutiert (KRIEGER 1970, NOSAKA 1976, COOTE und SATO 1977, SALGADO und KRIEGER 1978). Bei der Betrachtung des Sympathikotonus sollte dieser Regulationsmechanismus im Hinblick auf die Hypertonie kurz betrachtet werden. Die Regulationsgröße Blutdruck induziert bei ihrer Erhöhung eine Zunahme der efferenten Entladungsimpulse aus den Barorezeptoren, die im zentralen sympathischen System im Sinne einer Abnahme der efferenten Impulsrate wirken. Bei oben genannten Untersuchungen ergab sich durchwegs eine Erhöhung der Druckschwelle der Barorezeptoren hypertoner Ratten gegenüber denjenigen normotoner Tiere (KRIEGER 1964, 1970, BROWN et al. 1976, COOTE und SATO 1977, SAUM et al. 1977, SALGADO und KRIEGER 1978). KRIEGER (1970) konnte nachweisen, daß eine nur kurz dauernde Hypertonie die Rezeptorenschwelle und folglich deren Empfindlichkeit weitgehend unbeeinflußt läßt. Erst eine länger bestehende Hypertonie ruft adaptive Vorgänge der Barorezeptoren hervor. Diese Anpassung der Pressorezeptoren ("Resetting" der Barorezeptoren nach oben) an ein chronisch erhöhtes Blutdruckniveau wird durch eine verminderte Empfindlichkeit der

Rezeptoren erklärt (KRIEGER 1970, BROWN et al. 1976). KRIEGER (1970) führte als wesentliche, die Rezeptoren beeinflussende Faktoren die Wandspannung und den Dehnungsgrad der Aorta bzw. der Arteria carotis communis an. Demgegenüber fanden BROWN et al. (1976) keine Unterschiede in der Dehnbarkeit der Aorta bei normotonen und experimentell hypertonen Ratten, aber dennoch eine verminderte Sensibilität der hypertonen Tiere auf Blutdruckerhöhungen. Diese Befunde können aber nicht unbedingt auf die spontane Hypertonie übertragen werden. Es entsteht schließlich die Frage, inwieweit den oben beschriebenen Veränderungen im Bereich der Barorezeptoren eine Rolle bei der Entwicklung oder Aufrechterhaltung der essentiellen Hypertonie zukommt. Als mögliche Ursache der verminderten Empfindlichkeit der Rezeptoren in SHR ziehen SAUM et al. (1977) eine veränderte ionale Permeabilität der spezifischen Zellen in Erwägung. Die Empfindlichkeit der drucksensiblen Rezeptoren modifizierende sympathische Efferenzen haben COOTE und SATO (1977) angeführt. Bei dieser Hypothese wäre also der primär erhöhte sympathische Tonus der essentiell hypertonen Ratten die Ursache einer als Folge davon gesteigerten Schwelle der Pressorezeptoren. Ein während des ganzen Lebens andauerndes Ungleichgewicht im pressorezeptorischen Regulationssystem postulieren COOTE und SATO (1977) als weitere Konsequenz einer kontinuierlich erhöhten sympathischen Entladungsrate. Diese nervalen Einflüsse auf die drucksensiblen Areale mögen vielleicht nicht ganz von der Hand zu weisen sein, sind aber sicherlich nicht die einzige Ursache, zumal KRIEGER (1970) bei der experimentellen Hypertonie dieselben Schwellenverschiebungen gefunden hat. Außerdem wiesen SALGADO und KRIEGER (1978) bei experimenteller Hypotonie ein "Resetting" der Barorezeptorenschwelle nach unten nach. Eine Beteiligung der Pressorezeptoren an der Etablierung der Hypertonie wird hier als ein mehr sekundärer Proßzeß eingeschätzt. Aus den beschriebenen Befunden läßt sich somit schließen, daß die eigentliche physiologische Funktion der Barorezeptoren der Regulation von akuten Änderungen des systemischen Blutdrucks zukommt. Eine chronische nach oben oder unten gerichtete Bewegung des Blutdrucks ruft zweifelsohne Anpassungsvorgänge

hervor, d.h. die Pressorezeptoren antworten bei einer andauernden Belastung durch Verschiebung ihres Regulationsniveaus in die eine oder andere Richtung ("Resetting" nach oben oder unten).

Die synoptische Betrachtung des drucksensiblen Systems der Barorezeptoren und des sympathischen Systems ergibt, daß der erhöhte sympathisch-adrenerge Tonus als wesentlicher pathogenetischer Faktor der essentiellen Hypertonie betrachtet werden muß. Dies wird aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen (Abb. 4, 5) und den Befunden anderer evident (OKAMOTO 1967, IRIUCHIJMA 1973b, JUDY 1976, SCHÖMIG et al. 1978). Biochemische Bestimmungen von Konzentrationen biogener Amine (Noradrenalin und Adrenalin) (SCHÖMIG et al. 1978) und enzymatischer Aktivitäten aus der Synthesekette dieser Stoffe, wie sie von SAAVEDRA et al. (1976) durchgeführt wurden, unterstützen die vor allem aus Ableitungen von verschiedenen sympathischen Nervenbündeln gewonnenen Erkenntnisse eines erhöhten sympathisch-nervalen Tonus bei der Entwicklung der essentiellen Hypertonie. Aus einer deutlich erhöhten Noradrenalin- und Dopamin-beta-Hydroxylase-Aktivität im Plasma von erst 4 Wochen alten SH-Tieren gegenüber deren Kontrollen schloß GROBECKER (1977) auf eine bereits stark erhöhte Aktivität sympathischer Nerven zu diesem Zeitpunkt. Auch bei den vorliegenden Untersuchungen von Multifaserableitungen an 9 Wochen alten SH- und WKY-Ratten war in der Tendenz dies festzustellen. Diese Befunde beweisen jedoch insgesamt die postulierte pathogenetische Beteiligung des sympathischen Systems an der essentiellen Hypertonie, zumal auch bei den vorliegenden Untersuchungen an Ratten höheren Alters deutliche Unterschiede zwischen SHR und WKY bezüglich der sympathischen Aktivität nachgewiesen werden konnten. Die Bedeutung bestimmter Zentren des Gehirns bei der Entwicklung der spontanen Hypertonie wird bereits bei der Diskussion der pressorezeptorischen Veränderungen sichtbar.

> Als Ursprungsgebiete efferenter noradrenerger Neurone sind hauptsächlich zwei Neuronengruppen in der Medulla oblangata von Bedeutung: die A1-Gruppe im ventrolateralen Anteil der Medulla oblongata, die als Ursprung vasopressorischer Fasern betrachtet werden kann, und

die A2-Gruppe, die den Nucleus tractus solitarii enthält, Ursprung vagaler Efferenzen ist und afferente pressorezeptorische Impulse erhält (GROBECKER 1976, 1977). GROBECKER (1977) konnte bei seinen Untersuchungen eine erhöhte Aktivität der Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase (PNMT) in der A1- als auch der A2-Neuronengruppe bei essentiell hypertonen Ratten nachweisen. Dieses für die Synthese von Adrenalin aus Noradrenalin verantwortliche Enzym weist somit auf eine gesteigerte Adrenalin-Konzentration in diesen Zentren hin. Die experimentell hypertonen, also mit Desoxycorticosteronacetat und NaCl (DOCA-Salz-Hypertonie) behandelten Ratten wiesen eine Steigerung der PNMT-Aktivität nur in der A1-Region auf. IRIUCHIJMA et al. (1975) fanden ebenso eine erhöhte sympathisch efferente Aktivität bei DOCA-Salz-Ratten, nicht aber bei renal hypertonen Tieren. Diese Befunde sprechen somit für den zentralen Ursprung des angehobenen sympathischen Regelniveaus spontan hypertoner Ratten und die sehr unterschiedliche Mitwirkung des sympathischen Systems bei den verschiedenen Hypertonieformen. Auch NOSAKA (1976) konnte die Existenz von zwei verschiedenen kardiovaskulär aktiven Neuronengruppen in der Medulla oblongata finden, nämlich Typ-A- und Typ-B-Neurone, die aber nicht ganz mit den vorgenannten A1- und A2-Neuronengruppen übereinzustimmen scheinen, obgleich sie unregelmäßig verstreut in den Arealen dieser Zentren liegen. Bei Reizversuchen im Mes- und Prosencephalon konnten BAEZ et al. (1977) Gefäßkontraktionen im Mesenterialgebiet feststellen. Diese Befunde seien nur ein Hinweis darauf, daß auch von höher liegenden Neuronengebieten des ZNS durchaus noch vasoregulatorische Efferenzen ausgehen können.

Die in den zentralen vasomotorischen Regionen gefundenen Unterschiede und die resultierende erhöhte sympathische Entladungsrate in der Peripherie könnten auch die Hypothese von COOTE und SATO (1977) unterstützen, wonach die verminderte Empfindlichkeit der drucksensiblen Areale des Sinus caroticus und Aortenbogens eine Folge der gesteigerten sympathischen Aktivität wäre. Der Beteiligung des sympathischen Systems an sekundären Hypertonieformen (IRIUCHIJMA 1975, GROBECKER 1976) dürfte keine entscheidende Rolle zukommen (FINCH und LEACH 1970). Wenn die erhöhte Schwelle der Pressorezeptoren nach COOTE und SATO (1977) durch einen gesteigerten sympathischen Tonus und damit durch erhöhte vasomotorische Aktivität spezifischer Neurone erklärt werden kann, so war die verstärkte periphere Empfindlichkeit und "Reaktivität" der spontan hypertonen Ratten auf efferente elektrische Stimulation sehr überraschend (Abb. 13, 15). Zu den

bisherigen Befunden des erhöhten sympathischen Tonus einerseits, die für sich allein schon die Erhöhung des mittleren systemischen Blutdruckniveaus hätte erklären können, kommt also noch eine Überempfindlichkeit des peripheren Effektors, nämlich des glatten Mediamuskels auf vasokonstriktorische Reize. Die erhöhte Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur und deren gesteigertes Reaktionsverhalten muß somit als ein wesentlicher weiterer Faktor in der Pathogenese bzw. der Aufrechterhaltung des Hochdrucks angesehen werden, neben dem zusätzlich beteiligten "Resetting" der Barorezeptoren. Eine gesteigerte "Reaktivität" des glatten Mediamuskels hypertoner Tiere auf vasoaktive konstriktorische Reize wurde von verschiedenen Untersuchern beschrieben (McGREGOR und SMIRK 1968, FOLKOW et al. 1970a,b, HAEUSLER und HAEFELY 1970, FINCH und HAEUSLER 1974, LAIS et al. 1974, LAIS und BRODY 1975, HERMSMEYER 1976a,b, COLLINS und VANHOUTTE 1977, MULVANY und HALPERN 1977, MULVANY et al. 1978), wobei diese Autoren isolierte Gefäßgebiete perfundierten und verschiedene Konzentrationen von Noradrenalin, Angiotensin, Tyramin oder $BaCl_2$ infundierten. Als Parameter der peripheren Widerstandsänderung bestimmten sie den Perfusionsdruck. Der Terminus "Hyperreaktivität" soll dabei ausschließlich für eine verstärkte Kontraktion des glatten Gefäßmuskels kenntlich an der Versteilerung der adrenergen DWK oder der Reizfrequenz-Antwortkurven bei starker Aktivierung verwendet werden. Im Gegensatz zu den vorgenannten Untersuchern konnten HALLBÄCK et al. (1971) an Streifenpräparaten von Aorta und Portalvene keine signifikanten Verschiedenheiten in der Reaktion auf Noradrenalin zwischen spontan hypertonen und normotonen Vergleichsratten feststellen; dies mag an den grundsätzlich verschiedenen Funktionen von Aorta bzw. Portalvene einerseits und den peripheren Widerstandsgefäßen andererseits liegen. Dies bedeutet auch, daß die an zentralen Gefäßabschnitten gewonnenen Ergebnisse nicht ohne Einschränkungen auf die peripheren Widerstandsgefäße übertragen werden können. Eine gesteigerte vaskuläre Reaktivität auf Noradrenalin wurde auch bei verschiedenen experimentellen Hy-

pertonieformen (renale Hypertonie, DOCA-Salz-Hypertonie) beschrieben (BOHR und SITRIN 1970, FINCH und HAEUSLER 1974, COLLIS und ALPS 1977). Auf das prinzipiell gleiche Verhalten der Gefäße von essentiell hypertonen Menschen auf Noradrenalin wies MENDLOWITZ (1976) hin. Aus Untersuchungen von HENRICH et al. (1978) sowie aus den hier vorliegenden Ergebnissen (Abb. 14, 16) zeigte sich eine deutlich erhöhte Reaktivität essentiell hypertoner Tiere auf efferente sympathische Stimulation gegenüber den normotonen Kontrollen. Diese "Hyperreaktivität" hypertoner Ratten drückt sich einerseits in einer verkürzten Reiz-Reaktionszeit von Gefäßinnendurchmesser und der vaskulären Stromstärke aus (Abb. 13, 15), als auch in der wesentlich stärkeren absoluten Verminderung dieser Meßgrößen im höheren Frequenzbereich (Abb. 14, 16). Die Zeit vom Reizbeginn bis zur maximalen Kontraktion des glatten Gefäßmuskels war verkürzt, was nicht unbedingt eine erhöhte Kontraktionsgeschwindigkeit bedeutet; aber auch die absolute Kontraktionsstärke gegenüber den normotonen Kontrollen war deutlich erhöht. Am isolierten Nierenpräparat konnten COLLIS und VANHOUTTE (1977) bei periarterieller Reizung im Frequenzbereich von 16 Hz eine signifikant stärkere Zunahme des Perfusionsdrucks bei SHR finden. Dieselben Unterschiede erhielten HAEUSLER und HAEFELY (1970) bei periarterieller Reizung am isolierten Mesenterialpräparat. Nach Vorbehandlung mit Cocain fanden COLLIS und VANHOUTTE (1977) eine wesentlich verstärkte Reizantwort auf efferente Stimulation bei hypertonen Ratten. Sie schlossen daraus, daß bei der essentiellen Hypertonie auch eine Überempfindlichkeit auf endogenes Noradrenalin vorliegen muß. Auch andere Autoren konnten unlängst eine deutliche Linksverschiebung der Noradrenalin-DWK feststellen (SCHÖMIG et al. 1978, HENRICH und HEINE 1979). HAEUSLER und HAEFELY (1970) konnten bei gleichen Versuchen dies nicht bestätigen, aber deren Cocaindosis war so hoch gewählt, daß eine lokalanästhetische Nebenwirkung nicht ausgeschlossen werden kann. Als weiteren Hinweis auf eine gesteigerte Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur konnten HENRICH et al. (1978a) eine um mehr als 50 % erniedrigte Stimulationsschwelle feststellen. Erniedrigte

Schwellendosen spontan hypertoner Ratten auf exogenes Noradrenalin wurden auch von verschiedenen anderen Untersuchern gefunden (LAIS und BRODY 1975, COLLIS und VANHOUTTE 1977, BOHLEN 1979) und von BOHR und SITRIN (1970) bei experimentell hypertonen Ratten (DOCA-Salz) berichtet. Diese Befunde sprechen also für eine echte Überempfindlichkeit und "Hyperreaktivität" des glatten Gefäßmuskels auf exogene als auch auf endogene vasoaktive Substanzen. Im Gegensatz dazu konnten FOLKOW et al. (1970a,b) und FINCH und HAEUSLER (1974) wohl eine erhöhte Reaktivität des Gefäßsystems hypertoner Ratten feststellen, fanden aber gegenüber normotonen Kontrollen keine signifikanten Unterschiede in der Schwellendosis. Diese Untersucher verwendeten zur maximalen Relaxation des Gefäßsystems Papaverin und schlossen die Noradrenalin-DWK an, wobei eine noch fortbestehende negativ-myotrope Wirkung wahrscheinlich war. Papaverin als Vertreter der nicht-selektiven muskulotropen Spasmolytika wirkt direkt an der glatten Muskelzelle im Sinne einer direkten Hemmung des Enzyms Phosphodiesterase (KUKOVETZ und PÖCH 1970) und hat eine lange Wirkungsdauer. Bei einer Halbwertszeit von ca. 4 Stunden dürfte der Papaverineffekt noch sehr wohl die adrenerge Aktivierung negativ beeinflußt haben. Aus diesen Gründen muß eine vorherige Applikation von Papaverin zur Schwellendosisbestimmung als zweifelhaft oder untauglich angesehen werden.

Bei den vorliegenden Untersuchungen fiel insbesondere die Kontraktion der präkapillären Arteriolen (A4) spontan hypertoner Ratten unter efferenter elektrischer Reizung auf, was bei den normotonen Kontrolltieren in keinem Frequenzbereich (FURNESS und MARSHALL 1974) beobachtet werden konnte (Abb. 14). Es konnte also neben der erhöhten "Reaktivität" des gesamten Gefäßsystems und der erniedrigten Schwelle hypertoner Tiere die Einbeziehung eines weiteren peripheren Gefäßabschnittes in die Widerstandsregulierung festgestellt werden. Die Ursache dieser Mitkontraktion der A4-Gefäße ist nicht ganz klar. Die von FURNESS und MARSHALL (1974) durchgeführten fluoreszenz-histochemischen Untersuchungen mit dem Ergebnis einer fehlenden vegetativen Ver-

sorgung dieser kleinsten Arteriolen dürften nicht relevant sein, da diese Nervenendigungen noch andere vegetative Funktionen haben (HEINE und SCHAEG 1979).
Die A4-Gefäße kontrahieren sich allerdings bei intravaskulärer Applikation von Noradrenalin. Die bei den hier vorliegenden Untersuchungen festgestellte Kontraktion der präkapillären Arteriolen (A4) hypertoner Tiere könnte also auf einem veränderten Innervationsmuster der peripheren Widerstandsgefäße hypertoner Tiere beruhen. Die oben erläuterte Überempfindlichkeit und "Hyperreaktivität" der Gefäße von SHR läßt auch die Wirkung dieser Mechanismen an der Kontraktion von A4-Gefäßen vermuten, was bei der von GROBECKER (1977) und SCHÖMIG et al. (1978) festgestellten Erhöhung der peripher zirkulierenden Gesamtkatecholaminkonzentration bei SHR gegenüber WKY auf eine verstärkte humoral-adrenerge Tonisierung hindeutet. Die von FURNESS und MARSHALL (1974) festgestellte Noradrenalinempfindlichkeit der präkapillären Arteriole ist natürlich bei den WKY zu bestätigen, fällt aber im Vergleich zu den SHR wegen der fehlenden Überempfindlichkeit oder "Hyperreaktivität" relativ wenig ins Gewicht. Die festgestellte Reagibilität auf efferente elektrische Stimulation von präkapillären Arteriolen bei SHR könnte also durchaus auch direkter Ausdruck der Überempfindlichkeit des glatten Gefäßmuskels sein. Einen weiteren Hinweis darauf, daß der A4-Gefäßtonus vornehmlich über zirkulierende adrenerge Wirkstoffe aufrechterhalten wird, lieferten FURNESS und MARSHALL (1974), als sie eine von den kleinen Arteriolen (A1) bis zu den kleinsten präkapillären Arteriolen (A4) stetig zunehmende Empfindlichkeit auf intravasal appliziertes Noradrenalin feststellten. Die oben dargelegten Annahmen schließen aber keineswegs ein verändertes Innervationsmuster aus. Die Kontraktion der A4-Gefäße von SHR könnte man auch als Verschiebung der arteriellen Hauptwiderstände nach peripherwärts verstehen, wodurch eine Widerstandserhöhung auf ökonomische Weise erreicht würde. Für das hypertone Gefäßsystem wäre also eine Einbeziehung peripherer Widerstandsstrecken zur Aufrechterhaltung des hohen Blutdruckniveaus wesentlich

ökonomischer als eine Beschränkung der Widerstandsregulation auf proximal lokalisierte Gefäßabschnitte. Zudem ließe sich der Gesamtwiderstand durch Verschiebung von arteriellen Widerstandsbereichen sehr fein regulieren. Andererseits erscheint gerade die Einbeziehung der kleinen präkapillären Arteriolen in die Widerstandsregulation im Sinne einer Schutzfunktion für das nachgeschaltete Kapillarbett sinnvoll. Bezüglich der eigentlichen Ursachen der "Hyperreaktivität" der Gefäße spontan hypertoner Ratten existieren sehr unterschiedliche Befunde. FOLKOW et al. (1970b) stellten eine Versteilerung der Dosis-Wirkungs-Kurven von Noradrenalin bei SHR fest. Diese Untersucher führten die "Hyperreaktivität" auf eine Gefäßwandhypertrophie zurück, zumal sie bezüglich der Schwellendosen keine Unterschiede finden konnten. Der verstärkte Druckanstieg im isolierten Gefäßgebiet von SHR auf intravasal applizierte überschwellige Dosen von Noradrenalin sollte demnach lediglich die Folge einer vermehrten, sich kontrahierenden Muskelmasse der Gefäßwand sein. Die Schlußfolgerungen von FOLKOW et al. (1970b) erklären aber nur einen Teil der im hypertonen Gefäßsystem gefundenen Veränderungen. Die vorliegenden Ergebnisse am lebenden Tier und verschiedene pharmakologische Untersuchungen in der Literatur zeigen eindeutig auch eine Überempfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur hypertoner Tiere, die als Linksverschiebung in der Dosis-Wirkungs-Kurve von Noradrenalin oder der Reizfrequenz-Antwort-Kurve imponiert. Die Beteiligung einer Gefäßmuskelhyperplasie oder -hypertrophie an der gesteigerten Kontraktionskraft hypertoner Gefäße, wie sie neben FOLKOW et al. (1970b) auch andere Untersucher (LAIS et al. 1975, HERMSMEYER 1976, MULVANY und HALPERN 1977, MULVANY et al. 1978) feststellten, soll damit keineswegs in Abrede gestellt werden, wenngleich dieses veränderte Kontraktionsverhalten lediglich sekundär als verstärkender Faktor hinzukommen dürfte. MULVANY und HALPERN (1977) fanden zwar eine absolut erhöhte Kontraktilität der Gefäße hypertoner Ratten, konnten aber keine signifikanten Unterschiede zwischen hypertonen und normotonen Tieren bezüglich der aktiven Wandspannung feststellen. Die Kraftentwicklung pro Einheit der arteriellen

Wanddicke war also nicht unterschiedlich zwischen den beiden Tiergruppen, ein Befund, der durchaus auf eine gewisse Mitwirkung einer Mediahypertrophie an der Versteilerung der Dosis-Wirkungs-Kurve hindeuten könnte. Bei Schwellenbestimmungen der Empfindlichkeit für Angiotensin und $BaCl_2$ stellten LAIS und Mitarbeiter (1975) keine Unterschiede fest und schlossen deshalb auf eine für Noradrenalin spezifische Überempfindlichkeit der Gefäße hypertoner Tiere. Aus den oben erwähnten Befunden der Überempfindlichkeit und der "Hyperreaktivität" der glatten Gefäßmuskeln hypertoner Ratten wird klar, daß sich bei der Betrachtung der eigentlichen Ursache dieser Phänomene das Interesse auf den peripheren Effektor, nämlich das kleine Widerstandsgefäß selbst, konzentriert.

In der Literatur werden weitere funktionell-strukturelle und intrazelluläre Komponenten unter dem Aspekt der Überempfindlichkeit und "Hyperreaktivität" diskutiert. JONES (1973) konnte bei Untersuchungen der chemischen Zusammensetzung von Rattenaorten in der frühen Phase der spontanen Hypertonie keine signifikanten Unterschiede feststellen. Auffallend war hingegen ein erhöhter Kaliumumsatz in der glatten Muskelzelle von SHR, als auch die insgesamt verminderte intrazelluläre Kaliumakkumulation und Natriumausschleusung; auch der Umsatz von Natriumionen und Chloriden ist offenbar erhöht (JONES 1974a) als Folge einer erhöhten Zellpermeabilität. Die reduzierte Fähigkeit, Natrium aus- und Kalium einzuschleusen, zusammen mit einem erhöhten Umsatz und einer gesteigerten Ionenleitfähigkeit ließen JONES (1974a) auf eine partielle Depolarisation der Zellmembran der glatten Mediamuskeln hypertoner Tiere schließen. In der Tat konnte HERMSMEYER (1976a) bei direkten Potentialmessungen ein verringertes "passives" Membranpotential nachweisen. Das Ruhepotential indes unterschied sich nicht zwischen SHR und normotonen Vergleichsratten. Daraus muß somit gefolgert werden, daß der durch aktive Prozesse (Ionenpumpe) bestimmte Anteil des Membranpotentials bei spontan hypertonen Ratten größer ist als bei normotonen Kontrolltieren (HERMSMEYER 1976a,b). Der höhere Betrag aktiver Vorgänge am Ruhepotential wäre somit als eine Kompensationsreaktion auf die vergrößerten ionalen Membranleitfähigkeiten zu verstehen (HERMSMEYER 1976a) und könnte auch zu dem erhöhten transmembranären Flux nach beiden Seiten in Verbindung gebracht werden. Ergänzend zu den Befunden von JONES (1973, 1974a) konnte HERMSMEYER (1976a) eine signifikant verringerte intrazelluläre Kaliumkonzentration berechnen, d.h. das intrazellulär ungebundene ionisierte Kalium lag bei spontan hypertonen Ratten um mehr als 20 mM geringer. Diese ionale Per-

meabilität wird durch verschiedene Wirkstoffe wie beispielsweise Noradrenalin, Angiotensin oder Aldosteron beeinflußt (JONES 1973). Aufgrund des schon in inaktiviertem Zustand geringeren Membranwiderstandes (erhöhte Permeabilität) für Ionen und des größeren Ausmaßes aktiver Ionentransporte am Ruhepotential wäre es denkbar, daß der Gleichgewichtszustand durch Noradrenalin besonders leicht gestört werden kann (HERMSMEYER 1976a). Daraus würde sich somit die Überempfindlichkeit oder die erniedrigte Reizschwelle des glatten Mediamuskels hypertoner Ratten erklären lassen. Eine deutliche Linksverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurven, mithin eine Überempfindlichkeit, für Noradrenalin konnte in der Tat auch gefunden werden (JONES 1973, HERMSMEYER 1976a,b, SCHÖMIG et al. 1979). Andere Autoren hingegen konnten zumindest eine gesteigerte "Reaktivität" hypertoner Gefäße für Noradrenalin sehen (HALLBÄCK et al. 1971, HOLLOWAY und BOHR 1973, FINCH und HAEUSLER 1974, FOLKOW et al. 1977). Noradrenalin soll in allen Konzentrationsstufen eine stärkere Depolarisation der glatten Muskelzellen von SHR bewirken (HERMSMEYER 1976a). Ergänzend dazu konnte JONES (1973) einen verstärkten Kalium-Efflux bei SHR nach Applikation von Noradrenalin bzw. Angiotensin messen. Der offensichtlich erniedrigte Kaliumgradient, d.h. die geringere intrazelluläre Kaliumkonzentration bei SHR und das damit erniedrigte Kaliumpotential von SHR gegenüber normotonen Tieren bewirkt bei der durch Noradrenalin induzierten Zunahme der Leitfähigkeit eines depolarisierenden Ions eine verstärkte Depolarisation (HERMSMEYER 1976a). HERMSMEYER (1976a,b) folgerte daraus, daß allgemein bei Zellen mit vergrößertem Anteil aktiver Ionentransporte am Ruhepotential bei Erregung eine verstärkte Depolarisation resultiert. Dies würde ebenso einen erhöhten Calciumeinstrom bewirken, also eine gesteigerte Aktivierung des kontraktilen Apparates bedeuten (BOHR 1974, BLAUSTEIN 1977). WEI et al. (1976) diskutieren darüber hinaus eine verminderte Ausschleusung von Calcium, woraus ebenfalls eine erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration und verstärkte Aktivierung resultieren würden.

Die angeführten Befunde verschiedener Untersucher über ionale Veränderungen an der glatten Muskelzelle sind noch zu unvollständig, als daß sie eine endgültige und eindeutige Zuordnung zu Überempfindlichkeit und "Hyperreaktivität" bei SHR zuließen. Offensichtlich sind bei den glatten Gefäßmuskeln spontan hypertoner Ratten Veränderungen bezüglich der Membraneigenschaften beteiligt, wobei aber eine kausale Beziehung noch nicht ganz gesichert ist.

Das Phänomen der Hyperreaktivität muß aber auch unter dem Aspekt einer Hypertrophie oder Hyperplasie der glatten Gefäßmuskulatur gesehen werden. Das hypertone Kreislaufsystem reagiert makroskopisch einheitlich mit einer konzentrischen Hypertrophie des Herzmuskels, und eine entsprechende morphologische Veränderung der Media von Widerstandsgefäßen wird von einigen Untersuchern gefolgert (FOLKOW 1956, SIVERTSSON 1970, FOLKOW et al. 1970a u.a.). Es liegen verschiedene Untersuchungen sowohl intravital-mikroskopische als auch histologische vor, welche die Frage der Mediahypertrophie genauer behandeln. Aufgrund eines sogar bei maximaler Dilatation bestehenden erhöhten Widerstandes am isoliert perfundierten Stromgebiet des Hinterbeines von SHR schlossen FOLKOW et al. (1970a,b) auf eine Zunahme der Wanddicke um mehr als 30 %. Aus dieser Wandverdickung folgerten diese Untersucher auf eine Vergrößerung des Wand-Lumenverhältnisses, d.h. eine Verengung des Gefäßlumens durch Zunahme der Wanddicke. Direkte Messungen relativ großer (mittlerer Innendurchmesser $>$ 100 µm) mesenterialer Segmentarterien von SHR in vitro (MULVANY und HALPERN 1977) ergaben eine deutliche Gefäßwandhypertrophie gegenüber normotonen Vergleichstieren. FURUYMA (1962) stellte ergänzend dazu bei essentiell hypertonen Patienten für Gefäße mit einem Innendurchmesser von mehr als 200 µm signifikant größere Gefäßwandstärken fest. Die hier vorliegenden Untersuchungen am denervierten mikrozirkulatorischen Stromgebiet ergaben eine deutliche Wandverdickung und eine gewisse Lumenerweiterung für die verschiedenen Typen präkapillärer Widerstandsgefäße (Tab. 1). HENRICH und Mitarbeiter (1978b) fanden am gleichen Präparat sogar auf der postkapillären Seite signifikant weitere Gefäße bei SHR. Es erhebt sich die Frage, inwieweit die beschriebene Mediahypertrophie hypertoner Gefäße als primäre Anlage oder als sekundärer Anpassungsvorgang zu bewerten ist. Untersuchungen an experimentell hypertonen Ratten von HANSEN et al. (1974) ergaben bei DOCA-Salz-Hypertonie eine geringe, aber nicht signifikante Mediaverbreiterung, aber keine Änderungen des Innendurchmessers. Auch BOHLEN und LOBACH (1978) konnten am Cremastermuskel keine Veränderung des Wanddicke-

Lumenverhältnisses bei hypertonen im Vergleich zu normotonen Ratten finden, die Gefäßlumina waren in der Tendenz sogar weiter in SHR. BEVAN et al. (1976a,b) fanden am experimentell hypertonen Tier (DOCA-Salz) und FOLKOW und Mitarbeiter (1971b) am spontan hypertonen eindeutige Befunde bezüglich einer direkten Korrelation zwischen Systemdruck und einer Mediaverdickung. Diese Untersucher stellten also bei experimentell hypertonen Ratten mit steigendem Blutdruck eine signifikant zunehmende Wanddicke und eine entsprechende Erhöhung von Gefäßgewicht und DNA-Gehalt fest. Ein signifikant erhöhter "H^3-Thymidin-Uptake" während der Entwicklung der experimentellen Hypertonie konnte vor allem im Mediagebiet lokalisiert werden (BEVAN et al. 1976a). Die Möglichkeit, eine Gefäßwandverdickung durch experimentelle Druckerhöhung zu induzieren, kann somit als ein Hinweis auf die sekundäre Natur dieser Erscheinung gewertet werden. Die vorliegenden Befunde sprechen demnach nicht für die Existenz einer Mediahyperplasie oder -hypertrophie, zumal die Arteriolen (Tab. 1) nach der Denervierung genügend Zeit zur Entwicklung eines myogenen Tonus hatten. Eine Hypertrophie im Bereich der Mikrozirkulation konnte bisher nicht nachgewiesen werden, wohl aber eine solche im Bereich der größeren Widerstandsgefäße mit einem Lumen von mehr als 100 µm (SHORT 1966, MULVANY et al. 1978). Ein mäßig erhöhter Widerstand im Perfusionsexperiment von passiven Teilkreisläufen, wie er von FOLKOW (1970a,b) angeführt wird, kann auch durch eine Erhöhung des Parallelwiderstandes infolge Rarefikation (HENRICH et al. 1977) erklärt werden.
Es erscheint evident, daß primäre Faktoren wie Überempfindlichkeit, erhöhter sympathisch-adrenerger Ruhetonus, hormonale Mechanismen eine chronisch hypertone Kreislaufsituation bewirken, auf die dann die Gefäßwand sekundär reagiert. Bei den hier vorliegenden Untersuchungen konnte allerdings nicht die von FOLKOW et al. (1970a,b) postulierte Lumenverengung gefunden werden, sondern im Gegenteil signifikant weitere Gefäßinnendurchmesser. Aufgrund des auch erhöhten mikrovaskulären Drucks bei der Hypertonie (BOHLEN et al. 1977, HERTEL et al. 1978) würde nach der LAPLACEschen Beziehung durch die von FOLKOW et al. (1970a,b) geforderte Lumenverkleinerung eine geringere aktive Wandspannung

resultieren, was eine Ökonomisierung der Gefäßwandarbeit bedeuten würde. Im Gegensatz dazu ergaben sich, übereinstimmend mit den hier vorliegenden Ergebnissen, aus Untersuchungen anderer (HUTCHINS und DARNELL 1974, HENRICH et al. 1977, BOHLEN et al. 1978, HENRICH et al. 1978b) erweiterte Innendurchmesser an den kleinen Gefäßen spontan hypertoner Ratten, als auch eine signifikant gesteigerte Wandspannung in den präkapillären Widerstandsgefäßen (HERTEL et al. 1978). Diese Gefäßdimensionen wurden allesamt unter Ruhebedingungen gemessen.

Wie kommt es aber nun zu dem erhöhten Druckniveau? Ein morphometrischer Vergleich der peripheren Stromgebiete von SHR und normotonen Kontrolltieren zeigte eine signifikant verminderte Vaskularisierung bei spontan hypertonen Ratten (HUTCHINS und DARNELL 1974, HENRICH et al. 1978b, HENRICH und HERTEL 1979, Abb. 8). Es läßt sich also ein reduzierter Verzweigungsgrad der präkapillären Widerstandsgefäße als auch eine Rarefikation des Kapillarbettes nachweisen (HENRICH 1979, Abb. 8). Neben einer geringeren Kapillarzahl wurden bei hypertonen Tieren auch weniger kleine postkapilläre Venolen (V4) gefunden (HENRICH 1978b). Jüngste Untersuchungen werden im Sinne einer funktionellen Rarefikation (HUTCHINS et al. 1979) gedeutet, etwa durch völligen arteriellen Gefäßverschluß von ca. 60 % der kleinen Widerstandsgefäße im Zustand sympathischer Aktivierung (BOHLEN 1979). Eigene Beobachtungen bestätigen diese Befunde bedingt, indem schon bei mittleren Reizfrequenzen nicht selten die Erythrozytenbewegung zum Stillstand kommt. Aufgrund ähnlicher Beobachtungen sprechen HUTCHINS et al. (1979) von einem erhöhten "numerical tone" und einem abnehmenden Anteil des Gefäßwiderstandes durch Lumeneinengung ("luminal tone") mit fortschreitender Entwicklung der Hypertonie. Darüber hinaus sehen diese Untersucher einen Zusammenhang zwischen der Gesamtzahl von durchströmten präkapillären Widerstandsgefäßen und der Höhe des Blutdruckes. Aus der reduzierten peripheren Vaskularisation bei spontan hypertonen Ratten kann demzufolge, trotz erweiterter Gefäßlumina, einerseits der erhöhte Systemblutdruck, der erhöhte mikrovaskuläre Druck als auch die in Abbildung 10 und 11 dargestellten absolut erhöhten

Gefäßstromstärken im Einzelgefäß erklärt werden. Folgerichtig kann die relative Gefäßweitstellung im hypertonen Gefäßsystem auch als Folge des erhöhten intravaskulären Drucks gewertet werden. Es sollte noch erwähnt werden, daß sich in echten Kapillaren des Mesenteriums keine signifikant verschiedenen Stromstärkewerte von SHR und WKY messen ließen, obgleich diese in den präkapillären Arteriolen (A4) bei SHR signifikant höher waren (Abb. 10). Die Ursache hierfür liegt in der Tatsache, daß bei den vorliegenden Messungen nur echte Kapillaren herangezogen wurden, nicht dagegen die weitlumigen arterio-venösen Shuntkapillaren, die bei SHR um einen Faktor von 2.8 vermehrt gefunden werden (HENRICH et al. 1978b). HUTCHINS et al. (1974) und HENRICH et al. (1978b) vermuteten als Ursache der beobachteten numerischen Rarefikation präkapillärer Widerstandsstrekken im hypertonen Tier ein strukturelles "longterm autoregulatory adjustment" als Reaktion auf eine Hyperperfusion in der prähypertensiven Phase.

Die Beobachtung von erweiterten Gefäßlumina in den präkapillären Widerstandsgefäßen muß wegen der vierten Potenz des Gefäßradius in der HAGEN-POISEUILLEschen Beziehung den Strömungswiderstand überproportional reduzieren, was auch durch die Rarefikation nicht ausgeglichen werden kann. Das erhöhte Systemdruckniveau kann nur durch einen erhöhten parallelen und seriellen Strömungswiderstand zustande kommen. Die in der vorliegenden Arbeit, aber auch von anderen Autoren festgestellte Weitstellung der kleinen Widerstandsgefäße dürfte teils bedingt sein durch eine funktionelle Ruhe während der Untersuchung mit einem erniedrigten sympathisch-adrenergen Tonus, teils durch eine lokal-regulatorische Weitstellung peripherer Gefäße bei einem erhöhten Widerstand in den größeren vorgeschalteten Arterien. Morphologisch deutet darauf hin die ausgeprägte Mediaverdickung in den größeren Widerstandsgefäßen, u.a. in den Arterien. Schließlich werden im akuten Experiment angiospastische Bereiche wegen des resultierenden ungleichen Strömungsverhaltens unwillkürlich vermieden. Dieses Gefäßverhalten ist sehr charakteristisch auch für die mesenterialen Widerstandsgefäße in der spontan hypertonen

Ratte (ICHIJMA 1969) und ist Ausdruck eines lokal extrem gesteigerten bei generalisiert erhöhtem sympathisch-adrenergem Gefäßtonus.

Bei zusammenfassender Betrachtung der beschriebenen strukturellen Besonderheiten im Gefäßsystem hypertoner Tiere läßt sich schließlich folgendes Bild entwerfen: Der erhöhte sympathisch-adrenerge Tonus bei gleichzeitiger "Hyperreaktivität" der Widerstandsgefäße und die verstärkte Tortuositas (ICHIJMA 1969, HENRICH et al. 1978b) verursachen einen gesteigerten seriellen Widerstand bei der spontanen Hypertonie. Die strukturelle und/oder funktionelle Rarefikation der peripheren Gefäßabschnitte bedingen zusätzlich einen erhöhten Parallelwiderstand. Da aber das Herz-Minuten-Volumen von SHR und normotonen Tieren sich nicht signifikant unterscheidet (IRIUCHIJMA 1973a, TOBIA et al. 1974, PREWITT und DOWELL 1979) und auch die Versorgung der Teilkreisläufe nicht unterschiedlich ist (TOBIA et al. 1974), muß sich ein erhöhter intravaskulärer Druck ergeben. Wegen einer relativen Verkürzung der Gefäße im hypertonen Tier (HENRICH et al. 1978b) resultiert ein pro Längeneinheit größerer Druckabfall. Die damit gesteigerte "Vis a tergo" in den präkapillären Widerstandsstrecken bedingt die absolut gesteigerte Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit und Stromstärke im einzelnen Gefäß. Diese hämodynamischen Besonderheiten der hypertonen Gefäße schließen solche der Gefäßregulation keineswegs aus.

Die durch efferente elektrische Stimulation oder humoral ausgelösten Vasokonstriktionen zeigen ein biphasisches Verhalten. Auf die initiale starke Gefäßkonstriktion folgt eine langsamere, sich sukzessive auf den Ausgangswert zurückbewegende Lumenerweiterung, die sich trotz kontinuierlicher Aktivierung auf ein bestimmtes Niveau einstellt.

Dieses vaskuläre Einstellverhalten wurde als erstes von STINSON (1961) am Gefäßbett des Rattenohres beschrieben. FOLKOW et al. (1964a,b) konnten bei elektrischer Stimulation der Nn. splanchnici ein gleiches Verhalten des Blutflusses im mesenterialen Teilkreislauf der Katze zeigen und bezeichneten es als "autoregulatory escape". HENRICH und LUTZ (1971) sprechen dagegen lediglich von einem "Escape-Phänomen", da RICHARDSON und JOHNSON (1969) die Unabhängigkeit vom autoregulatorischen Gefäßverhalten nachweisen konnten. Über die Ursachen des vaskulären Escape-Phänomens werden sehr unterschiedliche Ansichten

vertreten. HENRICH et al. (1974) fassen das vaskuläre Einstellverhalten als Teil des "Autoregulatory escape" auf.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zielten auf die Betrachtung des Verhaltens des einzelnen Widerstandsgefäßes auf efferente elektrische Stimulation bei SHR und WKY in der Mikrozirkulation hin. Eine quantitative Analyse der Stromstärkeänderungen sollte dabei das Escape-Phänomen als Summe des Reaktionsverhaltens aller vorgeschalteten Gefäßabschnitte erfassen, während die on-line Registrierung der Durchmesseränderungen eine Aussage über das lokale Einstellverhalten des einzelnen Gefäßes oder Gefäßabschnittes ermöglichen sollte (Abb. 3, 17, 18, 19). Das vaskuläre Einstellverhalten des einzelnen Gefäßes wäre demnach ein rein myogener Vorgang (RICHARDSON und JOHNSON 1969, HENRICH 1973) im Sinne eines Einstellmechanismus nach starker initialer Vasokonstriktion (HENRICH 1973). Die hier vorliegenden Untersuchungen zeigen erstmals am einzelnen Gefäß in vivo, daß die initial überschießende Gefäßkontraktion tatsächlich von einem Einstellverhalten gefolgt wird. Ein Vergleich des vaskulären Einstellverhaltens spontan hypertoner Ratten und deren Kontrollgruppe (WKY) ergab wesentliche Unterschiede: Neben der deutlich verkürzten Reiz-Reaktionszeit hypertoner Tiere (Abb. 13, 15) wurde ein signifikant vermindertes vaskuläres Einstellverhalten des Einzelgefäßes (Abb. 17) offenbar. Des weiteren ließ sich ein direkt linearer Zusammenhang zwischen der Verzweigungsordnung der Gefäße und der Differenz des Einstellverhaltens der Stromstärke nachweisen (Abb. 18), d.h. das vaskuläre Einstellverhalten nahm peripherwärts zu.

Die Ursachen der quantitativen Unterschiede im vaskulären Einstellverhalten zwischen SHR und WKY am gleichen Gefäßbett sind zunächst nicht verständlich. Der myogene Ursprung des Einstellverhaltens (HENRICH 1973) lokalisiert die Veränderungen in die glatte Muskelzelle selbst.

Die maximal erreichbare Kontraktion an der Muskelzelle ist bis zu einem bestimmten Grad von der extrazellulären Calciumkonzentration abhängig (HIRAOKA et al. 1968). Die weitere Erhöhung von extrazellulärem Calcium über einen gewis-

sen Wert hinaus ergibt keine weiter zunehmenden Kontraktionsantworten (SINGBARTL et al. 1973), oder diese nehmen sogar wieder ab (HIRAOKA et al. 1968). Allerdings konnten SINGBARTL et al. (1973) eine negative Korrelation zwischen dem Logarithmus der extrazellulären Calciumkonzentration und dem Einstellverhalten finden, was diese Autoren veranlaßte, das myogen bedingte Einstellverhalten zumindest teilweise auf einen transmembranären Calcium-Efflux zurückzuführen. Das würde also bedeuten, daß sich in der Steady-State-Phase der Kontraktion ein Gleichgewichtszustand zwischen Zustrom bzw. Freisetzung von Calcium und einem gleichzeitigen Efflux einstellen würde, wobei das Ausmaß der Kontraktion auch beim hypertonen Gefäß von der intrazellulären Calciumkonzentration direkt abhängt(BOHR 1974). Ergänzend ergab sich aus Untersuchungen von SHIBATA et al. (1975), daß Calcium in glatten Muskelzellen von SHR in größerem Ausmaß und in wesentlich labilerer Form vorhanden sein muß, und übereinstimmend mit WEI et al. (1976) eine herabgesetzte Calciumelimination für SHR charakteristisch ist. Da Noradrenalin neben einer Steigerung des Calcium-Influxes während des Aktionspotentials auch intrazellulär gebundenes Calcium freizusetzen vermag, würde dies eine vermehrte Verfügbarkeit von ionisiertem intrazellulärem Calcium für den Kontraktionsvorgang bedeuten.

Aus dem wesentlich geringeren Ausstrom intrazellulären Calciums aus den glatten Muskelzellen bei spontan hypertonen Ratten läßt sich deren signifikant geringeres Einstellverhalten ableiten (Abb. 17, 18, 19) bei erheblich gesteigerter "Reaktivität". Die verzögerte Relaxation primär kontrahierter Gefäßelemente im Aortenstreifen bei spontan hypertonen Ratten (COHEN und BERKOWITZ 1975) ist analog einem signifikant reduzierten Gefäß-Einstellverhalten. Diese basale Betrachtungsweise des vaskulären Einstellverhaltens soll keineswegs nutritive Aspekte (HENRICH 1973, BOHLEN et al. 1978) oder sekundär metabolische Mechanismen ausschließen, zumal JOHNSON und HENRICH (1975) durchaus eine unterschiedliche Beteiligung dieser Faktoren an der Strömungsregulation in der Mikrozirkulation verschiedener Gefäßgebiete für gegeben halten. Die Bedeutung des deutlich eingeschränkten vaskulären Einstellverhaltens als Teil des "Autoregulatory escape" dürfte darin zu sehen sein, daß das hypertone Gefäßsystem relativ starr auf vasokonstriktorische Aktivierung reagiert. Die Zunahme der "funktionellen" Rarefikation, die im Cremastermuskel von SHR nachgewiesen wurde (HUTCHINS 1974, BOHLEN 1979), hat sicher ihre Ursache vor al-

lem in der geringeren Effektivität des vaskulären Einstellverhaltens. Diese Einschränkung wirkt sich dabei im hypertonen Gefäßsystem besonders stark aus, weil dieses ohnehin unter einem erhöhten sympathisch-adrenergen Tonus steht und die "Hyperreaktivität" ebenfalls besonders bei starker Stimulation wirksam ist.

Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Zur Untersuchung struktureller Besonderheiten bei der spontanen Hypertonie im Vergleich zum normotonen Gefäßsystem wurden die Innen- und Außendurchmesser der kleinen Widerstandsgefäße unter Kontrollbedingungen sowie nach Denervation bestimmt. Unter diesen Bedingungen wurden bei spontan hypertonen Ratten (SHR) gegenüber normotonen Kontrolltieren (WKY) gleiche oder sogar erweiterte Gefäßlumina gemessen. Unter in vivo - Bedingungen konnte in den kleinen Widerstandsgefäßen von SHR keine Gefäßwandhypertrophie gefunden werden. Eine gewisse Verdickung der Gefäßwände nach Denervation wird als Ausdruck eines gesteigerten myogenen Tonus in den Arteriolen gewertet.
Eine maximale Gefäßdilatation wurde durch Applikation von supramaximalen und negativ myotropen Dosen der alpha-Rezeptoren blockierenden Substanz Phenoxybenzamin herbeigeführt. Auch diese (passive) Weitstellung der Gefäße ergab keinen Unterschied zwischen hypertonen und normotonen Tieren; lediglich die kleinen präkapillären Arteriolen (A4) dilatierten bei hypertonen Tieren relativ stärker.

2. Am denervierten Mesenterialpräparat wurde der vaskuläre Verzweigungsgrad durch Auszählen der Gefäßabgänge bestimmt. Dabei wurde eine signifikante arterioläre Rarefikation bei SHR festgestellt im Vergleich zu WKY. Diese Rarefikation wurde peripherwärts ausgeprägter. Es konnte gezeigt werden, daß der eingeschränkte vaskuläre Verzweigungsgrad und die Rarefikation im spontan hypertonen Gefäßsystem zu einer Erhöhung des Parallelwiderstandes führten.

3. Die photometrische Messung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit und der Stromstärke in den kleinen Widerstandsgefäßen ergab eine deutliche Versteilerung der Stromstärke-Lumen-Kurven vor und nach Denervierung bei SHR im Vergleich zu WKY. Ein Vergleich der Stromstärke in den Arteriolen der verschiedenen Verzweigungsordnung ergab mit Ausnahme der Kapillaren

signifikant höhere Werte bei SHR. Die normotonen Tiere zeigten eine lineare Abhängigkeit zwischen Lumen und Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit, wogegen bei SHR eine exponentielle Beziehung gefunden wurde und die Werte absolut höher lagen; entsprechend verhielt sich der vaskuläre Wandschergrad. Bei jungen prähypertensiven SHR und den normotonen Vergleichstieren (jeweils 9 Wochen) ließen sich diese Unterschiede dagegen nicht bestätigen.

4. Multifaserableitungen vom Plexus mesentericus sup. wurden als Maß der sympathischen Ruheaktivität von jungen prähypertensiven und spontan hypertonen Ratten sowie den entsprechenden Kontrolltieren vorgenommen. Bei den adulten SHR mit etabliertem Hochdruck wurden sowohl in Frequenz als auch in der Amplitude signifikant gesteigerte Werte im Vergleich zu gleichaltrigen WKY gefunden. Bei den prähypertensiven SHR und jungen WKY war dagegen kein meßbarer Unterschied der Impulsaktivität feststellbar.

5. Durch efferente elektrische Stimulation des Plexus mesentericus konnte festgestellt werden, daß neben einer deutlich verkürzten Reiz-Reaktionszeit besonders ein deutliches Kontraktionsverhalten der kleinsten präkapillären Arteriolen (A4) nachweisbar war, welches bei den normotonen Tieren nicht vorhanden war. Die präkapillären Arteriolen wurden gewissermaßen in die periphere Widerstandsregulation des hypertonen Gefäßsystems miteinbezogen. Es wird diskutiert, inwieweit die gefundene "Hyperreaktivität" des hypertonen Gefäßsystems von einer gesteigerten Empfindlichkeit getrennt werden kann.
   Das vaskuläre Einstellverhalten bei länger dauernder elektrischer Stimulation war in den Arterien von SHR signifikant reduziert oder fehlte. Die resultierende Starrheit im konstriktorischen Reaktionsverhalten der Gefäße wurde als ein entscheidender pathognomonischer Faktor in der spontanen Hypertonie erkannt.

Herrn Professor Dr.med. H. Henrich danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr.med. E. Bauereisen danke ich für die mir am Physiologischen Institut gebotene Arbeitsmöglichkeit, sowie für die Übernahme des Korreferates.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ASSMANN, R. and HENRICH, H.: A new video-angiometer for on-line measurement of diameters in microvessels.
Bibl. Anat. 16: 354 - 357 (1977)

BAEZ, S., FELDMAN, M.S., GOOTMAN, P.M.: Central neural influence on precapillary and sphincter.
Amer. J. Physiol. 233: 141 - 147 (1977)

BAKER, M. and WAYLAND, H.: On-line volume flow rate and velocity profile measurement for blood in microvessels.
Microvasc. Res. 7: 131 - 143 (1974)

BEVAN, R.D.: An autoradiographic and pathological study of cellular proliferation in rabbit arteries correlated with an increase in arterial pressures.
Blood Vessels 13: 100 - 128 (1976a)

BEVAN, R.D., van MARTHENS, E., BEVAN, J.A.: Hyperplasia of vascular smooth muscle in experimental hypertension in the rabbit.
Circulat. Res. 38 (Suppl. II): 58 - 62 (1976b)

BLAUSTEIN, M.P.: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis.
Amer. J. Physiol. 232: 165 - 173 (1977)

BOHLEN, H.G., GORE, R.W., HUTCHINS, P.M.: Comparison of microvascular pressures in normal and spontaneously hypertensive rats.
Microvasc. Res. 13: 125 - 130 (1977)

BOHLEN, H.G., HENRICH, H., GORE, R.W., JOHNSON, P.C.: Intestinal muscle and mucosal blood flow during direct sympathetic stimulation.
Amer. J. Physiol. 235: 40 - 45 (1978)

BOHLEN, H.G. and LOBACH, D.: In vivo study of microvascular wall characteristics and resting control in young and mature spontaneously hypertensive rats.
Blood Vessels 15: 322 - 330 (1978)

BOHLEN, H.G.: Arteriolar closure mediated by hyper-responsivness to norepinephrine in hypertensive rats.
Amer. J. Physiol. 236: H157 - H164 (1979)

BOHR, D.F. and SITRIN, M.: Regulation of vascular smooth muscle contraction: changes in experimental hypertension.
Circulat. Res. 27 (Suppl. II): 83 (1970)

BOHR, D.F.: Reactivity of vascular smooth muscle from normotensive and hypertensive rats. Effect of several cations. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 33: 127 - 132 (1974)

BROWN, A.M., SAUM, W.R., TULEY, F.H.: A comparison of aortic baroreceptor discharge in normotensive and spontaneously hypertensive rats. Circulat. Res. 39: 488 - 496 (1976)

COHEN, M.L. and BERKOWITZ, B.A.: Decreased vascular relaxation in hypertension. J. Pharm. Exp. Ther. 196: 396 - 406 (1975)

COLLIS, M.G. and ALPS, B.J.: Mesenteric vasculature reactivity to noradrenaline during development of renal hypertension in the rat. Blood Vessels 14: 189 - 192 (1977)

COLLIS, M.G. and VANHOUTTE, P.M.: Vascular reactivity of isolated perfused kidneys from male and female spontaneously hypertensive rats. Circulat. Res. 41: 759 - 767 (1977)

COOTE, J.H. and SATO, Y.: Reflex regulation of sympathetic activity in the spontaneously hypertensive rat. Circulat. Res. 40: 571 - 577 (1977)

DRESEL, P. and WALLENTIN, I.: Effects of sympathetic vasoconstrictor fibres, noradrenaline and vasopressin on the intestinal vascular resistance during constant blood flow or blood pressure. Acta physiol. scand. 66: 427 - 436 (1966)

FARMER, B.B., HARRIS, R.A., JOLLY, W.W., VAIL, W.J.: Studies on the cardiomegaly of the spontaneously hypertensive rat. Circulat. Res. 35: 102 - 110 (1974)

FINCH, L. and LEACH, G.D.H.: The contribution of the sympathetic nervous system to the development and maintenance of experimental hypertension in the rat. Brit. J. Pharmacol. 39: 317 - 324 (1970)

FINCH, L. and HAEUSLER, G.: Vascular resistance and reactivity in hypertensive rats. Blood Vessels 11: 145 - 158 (1974)

FOLKOW, B.: Structural myogenic, humoral and nervous factors controlling peripheral resistance. Hypotensive Drugs. Pergamon Press, London (1956)

FOLKOW, B., LEWIS, D.H., LUNDGREN, O., MELLANDER, S., WALLENTIN, I.: The effect of graded vasoconstrictor fibre stimulation on the intestinal resistance and capacitance vessels. Acta physiol. scand. 61: 445 - 457 (1964a)

FOLKOW, B., LEWIS, D.H., LUNDGREN, O., MELLANDER, S. WALLENTIN, I.: The effect of the sympathetic vasoconstrictor fibres on the distribution of capillary blood flow in the intestine.
Acta physiol. scand. 61: 458 - 466 (1964b)

FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y., WEISS, L.: Structurally based increase of flow resistance in the spontaneously hypertensive rats.
Acta physiol. scand. 79: 373 - 378 (1970a)

FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y., WEISS, L.: Background of the increased flow resistance and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats.
Acta physiol. scand. 80: 93 - 106 (1970b)

FOLKOW, B., GUREVICH, M., HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y., WEISS, L.: The hemodynamic consequences of regional hypotension in spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Acta physiol. scand. 83: 532 - 541 (1971b)

FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., JONES, J., SUTTER, M.: Dependence on external calcium for the noradrenaline contractility of the resistance vessels in spontaneously hypertensive and renal hypertensive rats, as compared with normotensive controls.
Acta physiol. scand. 101: 84 - 97 (1977)

FURNESS, J.B. and MARSHALL, J.M.: Correlation of directly observed responses of mesenteric vessels of the rat to nerve stimulation and noradrenaline with the distribution of adrenergic nerves.
J. Physiol. (Lond.) 239: 75 - 88 (1974)

FURUYAMA, M.: Histometrical investigations of arteries in reference to arterial hypertension.
Tohôku J. Exp. Med. 76: 388 - 414 (1962)

GANTEN, D., HACKENTHAL, E., VECSEI, P.: Renin-Angiotensin-Aldosterone system and hypertension.
Klin. Wschr. 56 (Suppl.) (1978)

GREEF, K. und KÖHLER, E.: Pharmakologische Beeinflussung der cholinergen Erregungsübertragung, in: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, B.I.-Wissenschaftsverlag, Mannheim, Hrsg.: Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., 1975, S. 88 - 109

GREENWAY, C.V., LAWSON, A.E., MELLANDER, S.: The effects of stimulation of the hepatic nerves, infusions of noradrenaline, and occlusion of the carotid arteries on liver blood flow in the anaesthetized cat.
J. Physiol. (Lond.) 192: 21 - 41 (1967)

GROBECKER, H., SAAVEDRA, J.M., ROIZEN, M.F., WEISE, V., KOPIN, I.J., AXELROD, D.J.: Peripheral and central catecholaminergic neurons in genetic and experimental hypertension in rats. Clin. Sci. Mol. Med. 51: 377 - 380 (1976)

GROBECKER, H.: Die Rolle peripherer und zentraler Katecholaminhaltiger Neurone bei der Entwicklung der tierexperimentellen Hypertonie: Extrapolation auf die essentielle Hypertonie. Ber. Phys.-Med. Ges. Würzburg 85: 27 - 36 (1977)

HAEUSLER, G. and HAEFELY, W.: Pre- and postjunctional supersensitivity of the mesenteric artery preparation from normotensive and hypertensive rats. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 266: 18 - 33 (1970)

HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y., WEISS, L.: Reactivity to noradrenaline of aortic stripes and veins from spontaneously hypertensive and normotensive rats. Acta physiol. scand. 81: 176 - 181 (1971)

HEINE, H. und SCHAEG, G.: Informationssteuerung in der vegetativen Peripherie. Z. Hautkr. (1979), im Druck

HENRICH, H. und LUTZ, J.: Das vasculäre Escape-Phänomen am Intestinalkreislauf und seine Auslösung durch unterschiedliche vasoconstrictorische Substanzen. Pflügers Arch. 329: 82 - 94 (1971)

HENRICH, H.: Adjustment behavior of adrenergic-induced vasoconstrictions in the intestinal circulation of the cat. Angiologica 10: 233 - 247 (1973)

HENRICH, H., SINGBARTL, G., BIESTER, J.: Adrenergic-induced vascular adjustments - Initial and escape reactions. I. Influence of ß-adrenergic blocking agents on the intestinal circulation of the rat (in vivo). Pflügers Arch. 346: 1 - 12 (1974)

HENRICH, H., ASSMANN, R., HERTEL, R., HECKE, A.: Die Stromstärke als geregelte Größe der essentiellen Hypertonie. Quantitative Untersuchungen der Mikrozirkulation in SHR und NR. In: Hoher Blutdruck, Hrsg.: Schaper, W. und Wüster, B., Steinkopff-Darmstadt (1977), S. 200 - 201

HENRICH, H., FRIES, M., EDER, M.: Neurogenic regulation of the microcirculation in spontaneously hypertensive rats (SHR). Pflügers Arch. 373: R 24 (1978a)

HENRICH, H., HERTEL, R., ASSMANN, R.: Structural differences in the mesentery microcirculation between normotensive and spontaneously hypertensive rats. Pflügers Arch. 375: 153 - 159 (1978b)

HENRICH, H. and HEINE, H.: Sensitivity, reactivity and contractility of the microvasculature in spontaneously hypertensive rats.
Microvasc. Res. 17: 862 (1979)

HENRICH, H. and HERTEL, R.: Hemodynamics and "rarefication" of the microvasculature in spontaneously hypertensive rats.
Bibl. Anat. 18: 184-186 (1979)

HERMSMEYER, K.: Electrogenesis of increased norepinephrine sensitivity of arterial vascular muscle in hypertension.
Circulat. Res. 38: 362 - 367 (1976a)

HERMSMEYER, K.: Cellular basis for increased sensitivity of vascular smooth muscle in spontaneously hypertensive rats.
Circulat. Res. 38 (Suppl. II): 53 - 57 (1976b)

HERTEL, R., HENRICH, H., ASSMANN, R.: Intravital measurement of arteriolar pressure and tangential wall stress in normotensive and spontaneously hypertensive rats (established hypertension).
Experientia (Basel) 34: 865 - 867 (1978)

HIRAOKA, M., YAMAGISHI, S., SANO, T.: Role of calcium ions in the contraction of vascular smooth muscle.
Amer. J. Physiol. 214: 1084 - 1089 (1968)

HOLLOWAY, E.T. and BOHR, D.F.: Reactivity of vascular smooth muscle in hypertensive rats.
Circulat. Res. 33: 678 - 685 (1973)

HUTCHINS, P.M. and DARNELL, A.E.: Observation of a decreased number of small arterioles in spontaneously hypertensive rats.
Circulat. Res. 34/35 (Suppl. I): 161 - 165 (1974)

HUTCHINS, P.M.: Arteriolar rarefaction in hypertension.
Bibl. Anat. 18: 166 - 168 (1979)

HUTCHINS, P.M., DUSSEAU, J.W., MARR, M.C., GREENE, A.W.: The role of arteriolar structural changes in hypertension.
Amer. J. Physiol., im Druck

ICHIJMA, K.: Morphological studies on the peripheral small arteries of spontaneously hypertensive rats.
Jap. Circulat. J. 33: 785 - 813 (1969)

IRIUCHIJMA, J.: Cardiac output and total peripheral resistance in spontaneously hypertensive rats.
Jap. Heart J. 14: 267 - 272 (1973a)

IRIUCHIJMA, J.: Sympathetic discharge in spontaneously hypertensive rats.
Jap. Heart J. 14: 350 - 356 (1973b)

IRIUCHIJMA, J., MIZOGAMI, S., SOKABE, H.: Sympathetic nervous activity in renal and DOCA-hypertensive rats.
Jap. Heart J. 16: 36 - 43 (1975)

JOHANSSON, B. and LJUNG, B.: Role of myogenic propagation in vascular smooth muscle response to vasomotor nerve stimulation.
Acta physiol. scand. 73: 501 - 510 (1968)

JOHNSON, P.C. and HENRICH, H.A.: Metabolic and myogenic factors in local regulation of the microcirculation.
Fed. Proc. 34: 2020 - 2024 (1975)

JONES, A.W.: Altered ion transport in vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats.
Circulat. Res. 33: 563 - 572 (1973)

JONES, A.W.: Reactivity of ion fluxes in rat aorta during hypertension and circulatory control.
Fed. Proc. 33: 135 - 137 (1974a)

JONES, A.W.: Altered ion transport in large and small arteries from spontaneously hypertensive rats and the influence of calcium.
Circulat. Res. 34/35 (Suppl. I): 117 - 122 (1974b)

JUDY, W.V., WATANABE, M.D., HENRY, D.P., BESCH, H.R., MURPHY, W.R., HOCKEL, G.M.: Sympathetic nerve activity. Role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat.
Circulat. Res. 6: 21 - 28 (1976)

KRIEGER, E.M.: Neurogenic hypertension in the rat.
Circulat. Res. 15: 511 - 521 (1964)

KRIEGER, E.M.: Time course of baroreceptor resetting in acute hypertension.
Amer. J. Physiol. 218: 486 - 490 (1970)

KUKOVETZ, W.R. and PÖCH, G.: Inhibition of cyclic-3',5'-nucleotide-phosphodiesterase as a possible mode of action of papaverin and similarily acting drugs.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 267: 189 - 194 (1970)

LAIS, L.T., SHAFFER, A.R., BRODY, M.J.: Neurogenic and humoral factors controlling vascular resistance in the spontaneously hypertensive rat.
Circulat. Res. 35: 764 - 774 (1974)

LAIS, L.T. and BRODY, M.J.: Mechanism of vascular hyperresponsivness in the spontaneously hypertensive rat.
Circulat. Res. 36/37 (Suppl. I): 216 - 222 (1975)

LOUIS, W.J., KRAUSS, K.R., KOPIN, I.J., SJOERDSMA, A.: Catecholamine metabolism in hypertensive rats.
Circulat. Res. 27: 589 - 594 (1970)

McGREGOR, D.D. and SMIRK, F.H.: Vascular responses in mesenteric arteries from genetic and renal hypertensive rats.
Amer. J. Physiol. 214: 1429 - 1433 (1968)

MENDLOWITZ, M.: Vascular reactivity in essential and renal hypertension in man.
Amer. Heart J. 73: 121 - 128 (1967)

MULVANY, M.J. and HALPERN, W.: Contractile properties of small arterial resistance vessels in spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Circulat. Res. 41: 19 - 26 (1977)

MULVANY, M.J., HANSEN, P.K., AALKJAER, C.: Direct evidence that the greater contractility of resistance vessels in spontaneously hypertensive rats is associated with a narrowed lumen, a thickened media, and an increased number of smooth muscle cell layers.
Circulat. Res. 43: 854 - 864 (1978)

NOSAKA, S.: Response of rat brainstem neurons to carotid occlusion.
Amer. J. Physiol. 231: 20 - 27 (1976)

OKAMOTO, K. and AOKI, K.: Development of a strain of spontaneously hypertensive rats.
Jap. Circulat. J. 27: 282 - 293 (1963)

OKAMOTO, K., NOSAKA, S., YAMORY, Y., MATSUMOTO, M.: Participation of neural factor in the pathogenesis of hypertension in the spontaneously hypertensive rat.
Jap. Heart J. 8: 168 - 180 (1967)

PAGE, J.H.: Die Mosaiktheorie der Hypertonie.
In: Essentielle Hypertonie, Hrsg.: K.D. Bock, P. Cottier - Springer, Berlin, 1960

PFEFFER, M.A., FROHLICH, E.D., PFEFFER, J.M., WEISS, A.K.: Pathophysiological implications of the increased cardiac output of young spontaneously hypertensive rats.
Circulat. Res. 34 (Suppl. I): 235 - 242 (1974)

PREWITT, R.L. and DOWELL, R.F.: Structural vascular adaptions during the developmental stages of hypertension in the spontaneously hypertensive rat.
Bibl. Anat. 18: 169-173 (1973)

RICHARDSON, D.R. and JOHNSON, P.C.: Comparison of autoregulatory escape and autoregulation in the intestinal vascular bed.
Amer. J. Physiol. 217: 586 - 590 (1969)

SAAVEDRA, J.M., GROBECKER, H., AXELROD, J.: Adrenaline forming enzyme in brainstem: Elevation in genetic and experimental hypertension.
Science 191: 483 - 484 (1976)

SALGADO, H.C. and KRIEGER, M.E.: Time course of baroreceptor resetting in short-term hypotension in the rat.
Amer. J. Physiol. 234: 552 - 556 (1978)

SAUM, W.R., AYACHI, S., BROWN, A.M.: Actions of sodium and potassium ions on baroreceptors of normotensive and spontaneously hypertensive rats.
Circulat. Res. 41: 768 - 774 (1977)

SCHÖMIG, A., DIETZ, R., RASCHER, W., LÜTH, J.B., MANN, J.F.E., SCHMIDT, M., WEBER, J.: Sympathetic vascular tone in spontaneous hypertension of rats.
Klin. Wschr. 56 (Suppl. I): 131 - 138 (1978)

SCHÖMIG, A., DIETZ, R., RASCHER, W., MANN, J.F.E., GROSS, F.: Regulation of intravascular volumen and peripheral resistance in genetic hypertension of rats.
Bibl. Anat. 18: 177-179 (1979)

SINGBARTL, G., KABABGI, M., HENRICH, H.: Experiments on the myogenic origin of the NA-induced vascular escape reaction.
Pflügers Arch. 343: R 54 (1973)

SINGBARTL, G. and HENRICH, H.: Adrenergic-induced vascular adjustments - Initial and escape reactions. II. Role of ß-adrenergic receptors within different sections of the isolated intestinal vascular bed.
Pflügers Arch. 346: 13 - 24 (1974)

SIVERTSSON, R.: The hemodynamic importance of structural vascular changes in essential hypertension.
Acta physiol. scand. Suppl. 343 (1970)

SHIBATA, S., KUCHII, M., TANIGUCHI, T.: Calcium flux and binding in the aortic smooth muscle from spontaneously hypertensive rat.
Blood Vessels 12: 279 - 289 (1975)

SHORT, D.S.: Morphology of the intestinal arterioles in chronic human hypertension.
Brit. Heart J. 28: 184 - 192 (1966)

SMIRK, F.H.: The neurogenically maintained component in hypertension.
Circulat. Res. 26/27: 55 - 63 (1970)

STINSON, H.: Electrical stimulation of the sympathetic nerves of the isolated rabbit ear and the fate of the neurohormone released.
Canad. J. Biochem. 39: 309 - 316 (1961)

TOBIA, A.J., WALSH, G.M., TADEPALLI, A.S., LEE, J.Y.: Unaltered distribution of cardiac output in the conscious young spontaneously hypertensive rat. Evidence for uniform elevation of regional vascular resistances. Blood Vessels 11: 287 - 294 (1974)

WAYLAND, H. and JOHNSON, P.C.: Erythrocyte velocity measurement in microvessels by a two-slit photometric method. J. Appl. Physiol. 22: 333 - 337 (1967)

WEI, J.W., JANIS, R.A., DANIEL, E.E.: Calcium accumulation and enzymatic activities of subcellular fractions from aortas and ventricles of genetically hypertensive rats. Circulat. Res. 39: 133 - 140 (1976)

WELLHÖNER, H.-H.: Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie. Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1975)

L E B E N S L A U F

3. Mai 1954	geboren in Straubing
1960 - 1966	Besuch der Volksschule Niederpöring
1966 - 1970	Besuch der Staatlichen Realschule Osterhofen
Juli 1970	Abschlußprüfung zur Mittleren Reife an der Staatlichen Realschule Osterhofen
1970 - 1973	Besuch des mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Pfarrkirchen
Juni 1973	Abitur am Gymnasium Pfarrkirchen
WS 1973	Studium der Physik und Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München
SS 1974	Beginn des Studiums der Medizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
1976	Ärztliche Vorprüfung
1977	1. Ärztliche Prüfung
1979	2. Ärztliche Prüfung
1979 - 1980	Praktisches Jahr an der Augenklinik der Universität Würzburg und am LKH Coburg
1980	3. Ärztliche Prüfung

Würzburg, den 21. Mai 1980

Maximilian Eder

Druck: Buch- und Offsetdruckerei, Hans Hausler, 8300 Landshut

Druck: Buch- und Offsetdruckerei, Hans Hausler, 8300 Landshut